

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042135**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.01.18**

**(21)** Номер заявки  
**202090842**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2018.10.25**

**(51)** Int. Cl. *A61K 9/22* (2006.01)  
*A61K 31/4412* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)  
*A61P 39/04* (2006.01)  
*C07D 213/69* (2006.01)

---

**(54) ТАБЛЕТКА ДЕФЕРИПРОНА С ОТСРОЧЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И СПОСОБ  
ЕЕ ИЗГОТОВЛЕНИЯ**

---

**(31)** 62/577,055; 62/596,043

**(32)** 2017.10.25; 2017.12.07

**(33)** US

**(43)** 2020.08.13

**(86)** PCT/IB2018/058350

**(87)** WO 2019/082128 2019.05.02

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**КЪБЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)**

**(72)** Изобретатель:  
**Шерман Бернард Чарльз (умер),  
Спино Майкл (СА)**

**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

**(56)** US-201800362228

"Clinical Trial: Comparison of Deferiprone Delayed Release Tablets and Deferiprone Oral Solution in Healthy Volunteers", Indian eGov Newswire, 26 May 2015, Infotrac Newsstand, <http://link.galegroup.com/apps/doc/A414977911/STND?u=tplmain&sid=STND&xid=e7ec89ba>, the whole document

CA-A1-2819234

N.P. Morales et al.: "Bioequivalence study of a film-coated tablet of deferiprone in healthy Thai volunteers", International Journal of Clinical pharmacology and Therapeutics, 2009, vol. 47 (5), p. 358-364, the whole document

Soravoot Rujivipat et al.: "Improved drug delivery to the lower intestinal tract with tablets compression-coated with enteric/no enteric polymer powder blends, European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2010, vol. 76, p. 486-492

CA-2505476

Victor Hoffbrand et al.: "Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload", BLOOD, 01 July 2003 (01-07-2003), vol. 102 (1), p. 17-24

---

**(57)** Изобретение относится к фармацевтическим композициям, таким как таблетки, которые проявляют свойства отсроченного высвобождения при введении в виде целых или половин таблеток. Изобретение также относится к таблеткам с отсроченным высвобождением, содержащим deferiprone для перорального введения, для которых введение два раза в день биоэквивалентно той же суточной дозе таблетки с немедленным высвобождением, вводимой три раза в день. Изобретение также относится к способам их получения и применения.

---

**B1**

**042135**

**042135  
B1**

### Ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке США № 62/577055, поданной 25 октября 2017 г., и 62/596043, поданной 7 декабря 2017 г., каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

### Уровень техники

Деферипрон представляет собой хелатор железа, используемый для лечения генерализованной перегрузки железом, особенно в условиях, когда частые переливания крови приводят к перегрузке железом, включая, например, талассемию (Renzo Galanello, *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2007 Oct, 3(5):795-805), серповидно-клеточную болезнь (Ware and Kwiatkowski, *Pediatr. Clin. North Am.*, 2013 Dec, 60(6):1393-406) и миелодисплазию ((Sheth, *Curr. Opin. Hematol.*, 2014 May, 21(3):179-85) (каждый включен в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме). Деферипрон также используется при состояниях локальной перегрузки железом в тканях или клетках даже в отсутствие генерализованной перегрузки железом, таких как нейродегенеративные заболевания, где нарушение обращения клеточного железа является заметным признаком, включая, например, атаксию Фридрейха, болезнь Паркинсона, пантотенаткиназа-ассоциированную нейродегенерацию (PKAN) и другие формы нейродегенерации с накоплением железа в мозге (NBIA), рассеянный склероз, возрастная макулярная дегенерация и поверхностный сидероз. См. Kakhlon et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2010 Mar, 88(3):187-96; Cabantchik et al., *Front Pharmacol.* 2013 Dec; 4: 167; Cossu et al., *Parkinsonism. Relat Disord.*, 2014 Jun; 20(6):651-4; Weigel et al., *ASN Neuro*, 2014 Jan, 6(1); Song et al., *Free Radic. Biol. Med.*, 2012 Jul, 53(1):64-71; and Levy and Llinas, *Stroke*, 2012 Jan, 43(1):120-4 (каждый из которых включен в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме).

Деферипрон продается в США и в других странах в виде 500 мг таблеток с немедленным высвобождением (IR), например, под торговым наименованием Ferriprox®, который также доступен в виде 1000 мг таблеток IR и жидкой лекарственной форме 100 мг/мл в некоторых государствах.

### Краткое описание

Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к таблетке с отсроченным высвобождением, содержащей деферипрон для перорального введения субъекту-человеку, где введение таблетки с отсроченным высвобождением два раза в день является биоэквивалентным в равновесном состоянии к той же суточной дозе таблетки с немедленным высвобождением, содержащей деферипрон, вводимой три раза в день.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к таблетке для перорального введения активного фармацевтического ингредиента (в частности, деферипрона) субъекту-человеку, где таблетка содержит

(a) ядро, содержащее активный фармацевтический ингредиент в терапевтически эффективном количестве и энтеросолюбильный полимер; и

(b) энтеросолюбильное покрытие, где таблетка имеет риск таким образом, что ее можно вводить в виде целой таблетки или половины таблетки, и где, если таблетку вводят в виде одной или нескольких половинок таблеток, половина таблетки биоэквивалентна целой, например, в исследовании однократной дозы в состоянии натощак после приема пищи или в обоих случаях.

В другом аспекте изобретение относится к таблетке для перорального введения активного фармацевтического ингредиента, содержащей

(a) ядро, содержащее активный фармацевтический ингредиент в терапевтически эффективном количестве и энтеросолюбильный полимер; и

(b) энтеросолюбильное покрытие, причем таблетка имеет риски на поверхности для облегчения разлома на половины таблеток, где как целая, так и половина таблеток имеют профиль растворимости с отсроченным высвобождением.

В другом аспекте изобретение относится к таблетке для перорального введения, содержащей

(a) ядро, содержащее деферипрон в терапевтически эффективном количестве и энтеросолюбильный полимер; и

(b) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, где таблетка подходит для введения два раза в день.

В другом аспекте изобретение относится к таблетке, содержащей деферипрон, для перорального введения два раза в день субъекту-человеку, где однократная доза таблетки обеспечивает среднее отношение  $AUC_{\infty}/C_{max}$  от 3,5 до 6,0 ч как натощак, так и после приема пищи.

В другом аспекте изобретение относится к таблетке для перорального введения, содержащей

(a) ядро, содержащее 1000 или 600 мг деферипрона, энтеросолюбильный полимер, средство для регулирования pH, глидант и смазывающее вещество; и

(b) энтеросолюбильное покрытие, содержащее пластификатор, разбавитель, препятствующий прилипанию агент, и энтеросолюбильный полимер, причем таблетка, представляющая собой целую таблетку, имеет риски для облегчения разлома таблетки на половины таблетки.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта с перегрузкой железом или нейродегенеративным заболеванием (например, болезнь Гентингтона или боковой амиотрофический

склероз), включающему пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, таблетки деферипрона (например, таблетки с отсроченным высвобождением), описанной в настоящем документе.

В определенных аспектах изобретение относится к способу лечения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту композиции, содержащей деферипрон.

В определенных аспектах изобретение относится к способу лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту композиции, содержащей деферипрон. Некоторые варианты осуществления относятся к способам уменьшения или замедления прогрессирования инвалидности, связанной с ALS. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят рилузол.

В определенных аспектах изобретение относится к способу лечения субъекта-человека с перегрузкой железом, включающему пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, 3000 мг/день деферипрона, при котором субъекту вводят деферипрон два раза в день.

В определенных аспектах изобретение относится к способу лечения субъекта-человека с перегрузкой железом, включающему пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, 1200 мг/день деферипрона, при котором субъекту вводят деферипрон два раза в день.

#### **Краткое описание фигур**

На фиг. 1 показано растворение целых и половин таблеток с отсроченным высвобождением (DR) в 0,1 н. HCl, отражающее растворение в желудочной кислоте.

На фиг. 2 показано растворение целых и половин DR таблеток при pH 6,8, отражающее растворение в тощей кишке и подвздошной кишке.

На фиг. 3 показано растворение целых и половин DR таблеток при pH 4,5, отражающее растворение в двенадцатиперстной кишке.

На фиг. 4 показаны профили средней концентрации в сыворотке деферипрона DR таблеток и таблеток с немедленным высвобождением (IR).

#### **Описание изобретения**

##### **I. Определения.**

Как используется в настоящем документе, формы единственного числа следует понимать как относящиеся к "одному или нескольким" любому описанному или перечисленному компоненту. Например, "таблетка" относится к одной или нескольким таблеткам.

Также, как используется в настоящем документе, "и/или" относится и охватывает любые и все возможные комбинации одного или нескольких связанных перечисленных элементов, а также отсутствие комбинаций при интерпретации в альтернативном варианте ("или").

Когда термин "приблизительно" используется в сочетании с числовым значением или диапазоном, он изменяет это значение или диапазон, расширяя границы выше и ниже указанных числовых значений. Термин "приблизительно" используется в настоящем документе для изменения числового значения выше и ниже указанного значения на отклонение 10 процентов, вверх или вниз (выше или ниже), т.е.  $\pm 10\%$ , если не указано другое отклонение (например,  $\pm 30$ ,  $\pm 20$ ,  $\pm 5$ ,  $\pm 1\%$  и т.п.).

Везде, где аспекты описаны в настоящем документе с помощью формулировки "содержащий", также предусмотрены аналогичные аспекты, описанные в терминах "состоящий из" и/или "состоящий по существу из". В той степени, в которой термин "включает" или "включающий" используется в описании или формуле изобретения, он предназначен для включения таким же образом, как и термин "содержащий", поскольку этот термин интерпретируется при использовании в качестве переходного слова в формуле изобретения.

"Деферипрон", как используется в настоящем документе, относится к деферипрону или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" данного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. "Фармацевтически приемлемые соли" включают, например, соли с неорганическими кислотами и соли с органической кислотой. Соли деферипрона могут включать фармацевтически приемлемые соли, особенно соли с основаниями, такие как соли соответствующих щелочных или щелочноземельных металлов, например соли натрия, калия или магния, фармацевтически приемлемые соли переходных металлов, такие как соли цинка, или соли органических аминов, таких как циклические амины, такие как моно-, ди- или три-низшие алкиламины, такие как гидроксид-низшие алкиламины, например, моно-, ди- или тригидроксид-низшие алкиламины, гидроксид-низшие алкил-низшие алкиламины или полигидроксид-низшие алкиламины. Циклическими аминами являются, например, морфолин, тиоморфолин, пиперидин или пирролидин. Пригодными моно-низшими алкиламинами являются, например, этил- и трет-бутиламин, ди-низшими алкиламинами являются, например, диэтил- и диизопропиламин, и три-низшими алкиламинами являются, например, триметил- и триэтиламин. Соответствующими гидроксид-низшими алкиламинами являются, например, моно-, ди- и триэтаноламин; гидроксид-низшими алкил-низшими алкиламинами являются, например, N,N-диметиламино- и N,N-диэтиламиноэтанол; пригодным полигидроксид-низшим алкиламином является, например, глюкозамин.

Термин "ядро" или "ядро таблетки", как используется в настоящем документе, включает активный ингредиент, например деферипрон, и один или несколько эксципиентов, спрессованных в таблетку без покрытия. Ядро может быть покрыто различными покрытиями, включая энтеросолюбильное покрытие.

"Отсроченное высвобождение" или "DR", как используется в настоящем документе, относится к защите активного ингредиента, например деферипрона, от быстрого высвобождения при кислом pH, например, в желудке по меньшей мере в состоянии натощак при обеспечении возможности высвобождения активного ингредиента с более высокой скоростью при более высоком pH, например, в кишечнике. В некоторых вариантах осуществления под DR следует понимать, что при испытании в USP устройстве 2 при 75 об/мин степень растворения будет ниже 20% за 1 ч в 0,1 н. HCl и скорость растворения будет существенно выше (например, более 30%, например более 40%, в течение 1 ч) в фосфатном буфере с pH 6,8, чем скорость растворения в 0,1 н. HCl.

"Разрыхлитель", как используется в настоящем документе, относится к эксципиенту, который нерастворим в воде, но набухает при увлажнении, вызывая распад таблетки.

"Растворение", как используется в настоящем документе, относится к процессу, посредством которого растворенное вещество образует раствор в растворителе.

"Кишечнорастворимая оболочка" или "энтеросолюбильное покрытие", как используется в настоящем документе, относится к покрытию, содержащему энтеросолюбильный полимер. Энтеросолюбильное покрытие может служить для предотвращения или замедления растворения или распада таблеток во внутрижелудочной среде.

"Таблетка с энтеросолюбильным покрытием" означает таблетку, имеющую ядро, содержащее активный ингредиент, который покрыт энтеросолюбильной оболочкой.

"Энтеросолюбильный полимер", как используется в настоящем документе, означает полимер, который является относительно нерастворимым при кислом pH желудка натощак (например, приблизительно pH 1 до приблизительно pH 4), но растворим при более высоком pH (например, приблизительно pH 4,5 до приблизительно pH 8), который соответствует pH в тонкой кишке или после нее, особенно в двенадцатиперстной кишке или подвздошной кишке.

"Состояние натощак", как используется в настоящем документе, относится к воздержанию от пищи в течение определенного периода времени после приема пищи (обычно, по меньшей мере, в течение нескольких часов, например 4 или 6 ч, после приема пищи).

"После приема пищи", как используется в настоящем документе, относится к введению во время приема пищи или вскоре после приема пищи (например, в течение приблизительно 1 ч).

"Желудочное расстройство" относится к дискомфорту желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), например к одной или нескольким болям, судорогам, вздутию живота, тошноте, расстройству пищеварения, изжоге и газам.

"Половина таблетки", как используется в настоящем документе, означает любую из двух частей таблетки, полученную разделением таблетки на две части равной или приблизительно равной массы. В некоторых вариантах осуществления половина таблетки составляет от приблизительно 40% до приблизительно 60% по массе всей таблетки, из которой была получена половина. В некоторых вариантах осуществления приблизительно равная масса каждой половинки таблетки составляет приблизительно 45-55% от общей массы целой таблетки.

"Процент" или "%", как используется в настоящем документе, относится к массовому проценту (мас./мас.), если не указано иное.

"Таблетка с риской", как используется в настоящем документе, относится к таблетке, на которую наносят одну или несколько линий, также называемых "линия разлома", для облегчения разлома таблетки, например, для обеспечения возможности введения половины таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетка может быть делима с помощью двух, трех, четырех или более линий разлома.

"Таблетка", как используется в настоящем документе, относится к твердой пероральной фармацевтической лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления таблетка представляет собой прессованную таблетку.

"Целая таблетка" означает полную таблетку, т.е. не сломанную или разделенную на части.

Такие термины, как "лечение", или "терапия", или "лечить", или "улучшение", или "облегчение", или "облегчать" могут относиться как к 1) терапевтическим мерам, которые лечат, приостанавливают, уменьшают симптомы, реверсируют и/или останавливают прогрессирование диагностированного патологического состояния или расстройства, так и к 2) профилактическим или превентивным мерам, которые предотвращают, уменьшают распространение, уменьшают риск и/или замедляют развитие целевого патологического состояния или расстройства. Таким образом, к нуждающимся в лечении относятся те, у кого уже есть расстройство; склонные к развитию расстройства; и те, у кого расстройство должно быть предотвращено. Благоприятные или желательные клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение состояния заболевания и ремиссию (частичная или полная) как обнаруживаемых, так и необнаруживаемых. "Лечение" также может означать увеличение выживаемости по сравнению с ожи-

даемой выживаемостью, если лечение не проводится. К числу тех, кто нуждается в лечении, относятся те, у кого уже есть заболевание или расстройство, а также те, кто склонен к развитию заболевания или расстройства, или те, у кого это заболевание или расстройство необходимо предотвратить или снизить частоту возникновения.

Под "субъектом", "индивидуумом" или "пациентом" подразумевается любой человек-субъект, для которого желателен диагноз, прогноз, лечение или терапия.

Под "терапевтически эффективной дозой или количеством" или "эффективным количеством" подразумевается количество активного фармацевтического ингредиента, например деферипрона, которое при введении вызывает положительный терапевтический ответ в отношении лечения или уменьшения риска заболевания у субъекта, подлежащего лечению.

Понятно, что таблетки IR с деферипроном, используемые в настоящем документе в качестве "эталона" или "референтного продукта", представляют собой таблетки IR Ferriprox® (500 мг), одобренные FDA и продаваемые в Соединенных Штатах. Например, "эталон" или "эталонный продукт" в настоящем документе может представлять собой таблетку IR Ferriprox® с

(1) ядром, содержащим 500 мг деферипрона, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид азота и стеарат магния; и

(2) покрытие, содержащее гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль и диоксид титана.

## II. Таблетки.

В определенных аспектах заявка относится к таблетке с отсроченным высвобождением, содержащей деферипрон в своем ядре. Отсроченное высвобождение, например, обеспечиваемое энтеросолюбильным покрытием, служит для задержки растворения активного ингредиента, например деферипрона, из ядра таблетки. В некоторых вариантах осуществления отсроченное высвобождение желателно либо в случае лекарственного ингредиента, который вызывает раздражение желудка при высвобождении в желудке натошак, и/или в случае лекарственного ингредиента, который является кислотонеустойчивым и, следовательно, будет разрушаться при высвобождении в желудке натошак.

Некоторые фармацевтические таблетки для перорального введения покрыты энтеросолюбильной оболочкой для обеспечения отсроченного высвобождения. Некоторые другие фармацевтические таблетки для перорального введения дебоссируют линией разлома, чтобы пациенту было легко разделить таблетки на две примерно равные части, чтобы обеспечить возможность введения половин таблеток, например, для гибкого дозирования. Однако трудно объединить обе функции в одну таблетку, т.е. получить таблетку, которая покрыта энтеросолюбильной оболочкой, но может быть разбита на две части без разрушения функции отсроченного высвобождения. Это связано с тем, что поверхность на поверхности сломанной таблетки больше не защищена энтеросолюбильным покрытием. Это приводит по меньшей мере к следующим проблемам:

(1) если незащищенное ядро распадается и/или быстро растворяется, растворение сломанной таблетки в желудочной кислоте будет происходить быстрее, чем целой таблетки, так что защита от раздражения желудка будет потеряна;

(2) альтернативно, если незащищенное ядро таблетки распадается и/или растворяется достаточно медленно, чтобы предотвратить раздражение желудка, даже без защиты энтеросолюбильным покрытием, тогда растворение и всасывание в кишечнике также могут быть относительно медленными, вызывая снижение степени всасывания и/или пиковых уровней в сыворотке; и

(3) разделенная таблетка больше не доставляет лекарство с той же скоростью и, возможно, в той же степени, что и целая таблетка.

Эти проблемы могут привести к тому, что половины таблеток не будут биоэквивалентны целым таблеткам. Например, в патентной заявке Ирана 90-07-27-71996 описан состав деферипрона, который покрыт энтеросолюбильной оболочкой. Она раскрывает защиту от желудочного расстройства путем использования сополимера метакриловой кислоты для энтеросолюбильного покрытия таблетки деферипрона, причем покрытие составляет приблизительно 7,4% от общей массы таблетки (800 мг таблетки ядра, содержащей 500 мг деферипрона). Состав таблетки с энтеросолюбильным покрытием, описанный в заявке на патент Ирана 90-07-27-71996, теряет преимущество энтеросолюбильного покрытия, когда таблетки разделяют или делят пополам. Таблетка ЕС из заявки на патент Ирана 90-07-27-71996 (Avicenna Lab) включала ядро таблетки из 500 мг деферипрона, 290 мг микрокристаллической целлюлозы, 1 мг коллоидного диоксида кремния и 9 мг стеарата магния (800 мг общей массы ядра); и покрытие из 34,68 мг сополимера метакриловой кислоты, 15,56 мг талька, 3,61 мг ПЭГ 6000, 4,38 мг диоксида титана, 4,93 мг гипромеллозы, 6 см Роаз и 0,82 мг бикарбоната натрия (общая масса покрытия 63,98 мг). Масса покрытия составляет приблизительно 7,4% от общей массы таблетки ЕС. В определенных вариантах осуществления таблетки по настоящей заявке отличаются от таблеток ЕС из заявки на патент Ирана 90-07-27-71996. Например, в некоторых вариантах осуществления таблетки DR, описанные в настоящем документе, не включают 290 мг микрокристаллической целлюлозы, 1 мг коллоидного диоксида кремния и/или 9 мг стеарата магния (800 мг общей массы ядра); и в некоторых вариантах осуществления, покрытие таблеток DR, описанных в настоящем документе, не включает 34,68 мг сополимера метакриловой кислоты,

15,56 мг талька, 3,61 мг ПЭГ 6000, 4,38 мг диоксида титана, 4,93 мг гипромеллозы, 6 см Роаз, и/или 0,82 мг бикарбоната натрия (общая масса покрытия 63,98 мг). Кроме того, в некоторых вариантах осуществления масса покрытия таблеток DR, описанных в данном документе, не составляет приблизительно 7,4% от общей массы таблетки ЕС.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к композиции, например таблетке, содержащей деферипрон для перорального введения субъекту-человеку. В одном варианте осуществления композиция представляет собой таблетку для перорального введения, содержащую

- (a) ядро, содержащее деферипрон; и
- (b) энтеросолюбильное покрытие.

Предпочтительно таблетка предназначена для высвобождения деферипрона в пост-желудочных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В некоторых вариантах осуществления таблетка практически не распадается в желудке или, по крайней мере, в желудке натошак, т.е. таблетка практически не растворяется, до тех пор, пока таблетка не достигнет кишечника. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99 или 100% таблетки распадаются в кишечнике.

В некоторых вариантах осуществления таблетку вводят в виде целой таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетка имеет риск для введения приблизительно половины дозы целой таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетку вводят как половину таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетку вводят в виде одной или нескольких целых таблеток в сочетании с одной или несколькими половинами таблетки.

В определенных аспектах таблетка по настоящему изобретению составлена так, чтобы иметь относительно небольшое (например, менее 20%), если таковое имеется, растворение в желудке натошак, но будет более быстро растворяться в кишечнике и, таким образом, может называться как композиция с отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления таблетка по настоящему изобретению обеспечивает одинаковую скорость растворения для половинных и целых таблеток независимо от pH растворяющей среды. В некоторых аспектах таблетка по настоящему изобретению охватывает признаки таблетки с энтеросолюбильным покрытием без недостатков, так что таблетки могут быть уменьшены вдвое, чтобы обеспечить возможность точной настройки дозы для введения целых таблеток, половины таблеток или любой их комбинации. Половинки таблеток по изобретению противостоят растворению в кислой среде (0,1 н. HCl), представляющей содержимое желудка натошак, как и целые таблетки; и при более высоком pH, представляющем содержимое тонкой кишки, также проявляют скорость растворения, аналогичную цельным таблеткам.

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие составляет приблизительно 1-20, 1-15, 1-10%, приблизительно 1-9%, приблизительно 1-8%, приблизительно 1-7%, приблизительно 1-6%, приблизительно 1-5%, приблизительно 1-4%, приблизительно 1-3%, приблизительно 1-2%, приблизительно 0,5-5%, или приблизительно 0,5-2% от общей массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления покрытие составляет менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2,5%, менее 2,4%, менее 2,3%, менее 2,2%, менее 2,1% или менее 2% от общей массы таблетки; и/или покрытие составляет более 1% от общей массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления покрытие составляет приблизительно 1,0%, приблизительно 1,1%, приблизительно 1,2%, приблизительно 1,3%, приблизительно 1,4%, приблизительно 1,5%, приблизительно 1,6%, приблизительно 1,7%, приблизительно 1,8%, приблизительно 1,9%, приблизительно 2,0%, приблизительно 2,1%, приблизительно 2,2%, приблизительно 2,3%, приблизительно 2,4%, приблизительно 2,5%, приблизительно 2,6%, приблизительно 2,7%, приблизительно 2,8%, приблизительно 2,9% или приблизительно 3,0%, или диапазон между любыми двумя предыдущими значениями, например 1,0-1,8, 1,0-2,0, 1,0-2,4, 1,2-1,7, 1,5-2,0, 2,0-2,5, 2,2-2,7 или 2,5-3,0% от общей массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления покрытие составляет приблизительно 1,5% от общей массы таблетки. В других вариантах осуществления, покрытие составляет приблизительно 2,5% от общей массы таблетки.

### III. Ядро.

Настоящее изобретение относится к композиции, например таблетке с отсроченным высвобождением, включающей ядро, содержащее активный фармацевтический ингредиент, например деферипрон или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки содержит от приблизительно 100 мг до приблизительно 1500 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 1250 мг, или от приблизительно 900 мг до приблизительно 1100 мг деферипрона. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1400 мг или приблизительно 1500 мг деферипрона. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 1000 мг деферипрона.

В некоторых вариантах осуществления активный фармацевтический ингредиент, например дефе-

прон, составляет приблизительно 75-95% (например, 80-95 или 85-95%) от общей массы ядра. В некоторых вариантах осуществления активный фармацевтический ингредиент, например деферипрон, составляет приблизительно 85%, приблизительно 86%, приблизительно 87%, приблизительно 88%, приблизительно 89%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94% или приблизительно 95% от общей массы ядра.

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки одной таблетки DR для однократного, двукратного или трехкратного ежедневного дозирования составляет по меньшей мере приблизительно 200 мг, по меньшей мере приблизительно 300 мг, по меньшей мере приблизительно 400 мг, по меньшей мере приблизительно 500 мг или по меньшей мере приблизительно 600 мг деферипрона. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки одной таблетки DR для однократного, двукратного или трехкратного ежедневного дозирования составляет по меньшей мере приблизительно 600 мг деферипрона. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки одной таблетки DR для однократного, двукратного или трехкратного ежедневного дозирования составляет по меньшей мере приблизительно 500 мг деферипрона. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки содержит от приблизительно 200 мг до приблизительно 1500 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 500 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 500 до 1500 мг, от приблизительно 500 мг до 750 мг, от приблизительно 900 мг до приблизительно 1100 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1250 мг или приблизительно 1500 мг деферипрона. В некоторых вариантах осуществления ядра таблеток, содержащие 600 или 1000 мг деферипрона, являются предпочтительными.

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки одной таблетки DR для однократного, двукратного или трехкратного ежедневного дозирования составляет по меньшей мере приблизительно 200 мг, по меньшей мере приблизительно 300 мг, или по меньшей мере приблизительно 400 мг деферипрона. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки одной таблетки DR для однократного, двукратного или трехкратного ежедневного дозирования составляет приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг, приблизительно 200 мг до приблизительно 400 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг или приблизительно 500 мг деферипрона. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки одной таблетки DR для приема дважды в день включает по меньшей мере приблизительно 500 мг деферипрона. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки содержит от приблизительно 200 мг до приблизительно 1500 мг, приблизительно 300 мг до приблизительно 900 мг, приблизительно 300 мг до приблизительно 600 мг, приблизительно 300 мг до приблизительно 500 мг, приблизительно 500 до 1500 мг, приблизительно 500 до 750 мг, приблизительно 900 мг до приблизительно 1100 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1250 мг или приблизительно 1500 мг деферипрона.

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки содержит энтеросолюбильный полимер в качестве эксципиента. До настоящей заявки, когда таблетка с энтеросолюбильным покрытием была разломана, например, пополам по линии разлома, поверхность на границе линии разлома, например, двух половин, больше не была защищена энтеросолюбильным покрытием. В некоторых вариантах осуществления включение энтеросолюбильного полимера в ядро помогает поддерживать относительно низкую скорость растворения в 0,1 н. HCl для разделенной таблетки, например половины таблетки, таким образом ограничивая растворение в желудке натощак, в то же время обеспечивая быстрое растворение при кишечном pH.

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер составляет от приблизительно 1 до 20, 1-15, 1-10 или 1-5% по массе ядра. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер составляет приблизительно 1%, приблизительно 1,5%, приблизительно 2%, приблизительно 2,5%, приблизительно 3%, приблизительно 3,5%, приблизительно 4%, приблизительно 4,5%, приблизительно 5%, приблизительно 5,5%, приблизительно 6%, приблизительно 6,5% или приблизительно 7% по массе ядра, или диапазон между любыми двумя предыдущими значениями, например, приблизительно 2-2,5, 2,5-3, 3-3,5, 3,5-4, 4-4,5 или 4,5-5% по массе ядра. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер составляет приблизительно 2,5% по массе ядра. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер составляет приблизительно 4,5% по массе ядра.

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер в ядре выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), ацетата сукцината (т.е. HPMCAS), HPMC фталата, поливинилацетата фталата, сополимеров метакриловой кислоты, их производного и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер в ядре представляет собой HPMCAS.

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает от приблизительно 900 мг до приблизительно 1100 мг деферипрона и от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 35 мг энтеросолюбильного полимера, например, HPMCAS. В некоторых вариантах осу-

шествования ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает от приблизительно 500 мг до приблизительно 750 мг деферипрона и от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 35 мг энтеросолюбильного полимера, например, НРМСАС. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например, таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает от приблизительно 400 мг до приблизительно 800 мг деферипрона (например, приблизительно 600 мг) и от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 40 мг, или от приблизительно 25 мг до приблизительно 35 мг энтеросолюбильного полимера, например НРМСАС.

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг деферипрона и от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 35 мг энтеросолюбильного полимера, например НРМСАС.

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 1000 мг деферипрона и приблизительно 30 мг энтеросолюбильного полимера, например, НРМСАС. В частности, ядро таблетки таблетки включает 1000 мг деферипрона и 28,5 мг НРМСАС.

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 600 мг деферипрона и приблизительно 30 мг энтеросолюбильного полимера, например, НРМСАС. В частности, ядро таблетки таблетки включает 600 мг деферипрона и 29,5 мг НРМСАС.

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает от приблизительно 400 мг деферипрона и от приблизительно 20 до приблизительно 30 мг энтеросолюбильного полимера, например НРМСАС. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 600 мг деферипрона и от приблизительно 20 мг до приблизительно 30 мг энтеросолюбильного полимера, например НРМСАС.

В некоторых вариантах осуществления ядро содержит одно или несколько основных эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления основной эксципиент выбран из группы, состоящей из меглюмина, оксидов металлов, гидроксидов металлов, основных солей слабых кислот и их комбинации. Оксид металлов включают, но не ограничиваются ими, оксид магния, оксид алюминия и оксид цинка. Гидроксиды металла включают, но не ограничиваются ими, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид магния и гидроксид кальция. Основные соли слабых кислот включают, но не ограничиваются ими, натриевые или калиевые соли карбоната, бикарбоната, ацетата и цитрата. В некоторых вариантах осуществления, основным эксципиентом является оксид магния, меглюмин или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления основным эксципиентом является оксид магния.

В некоторых вариантах осуществления основной эксципиент составляет приблизительно 1-10%, приблизительно 1-5%, приблизительно 1-4%, приблизительно 2-8%, приблизительно 2-6%, приблизительно 2-5%, приблизительно 2-4%, приблизительно 3-5%, приблизительно 3-4% или приблизительно 4-5% от общей массы ядра. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает оксид магния в количестве приблизительно 3%, приблизительно 4%, или приблизительно 5% от общей массы ядра. В некоторых вариантах осуществления основной эксципиент составляет приблизительно 4,5% от общей массы ядра. В некоторых вариантах осуществления основной эксципиент составляет приблизительно 3,7% от общей массы ядра.

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90 или 100 мг основного эксципиента или диапазон между любыми двумя предыдущими значениями, например приблизительно 5-100, 5-80, 10-60, 40-60 или 20-30 мг основного эксципиента.

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 1000 мг деферипрона и приблизительно 50 мг основного эксципиента, например оксида магния. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 600 мг деферипрона и приблизительно 25 мг основного эксципиента, например оксида магния. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает при-



близительно 400 мг деферипрона и от приблизительно 10 до приблизительно 20 мг основного эксципиента, например, оксида магния.

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки не содержит разрыхлитель.

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки покрыто энтеросолюбильным покрытием, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления ядро содержит такой же или иной энтеросолюбильный полимер, чем энтеросолюбильный полимер в покрытии.

В некоторых вариантах осуществления ядро составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% от общей массы таблетки.

В некоторых вариантах осуществления другие эксципиенты, включенные в ядро таблетки, выбраны из наполнителей, связующих веществ (например, для повышения твердости таблетки), смазывающих веществ, таких как стеарат магния (например, для предотвращения прилипания к инструменту во время прессования в таблетки), глидантов, таких как коллоидный диоксид кремния (например, для улучшения текучести в процессе таблетирования), и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления ядро содержит глидант, такой как, например, коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления глидант составляет приблизительно 1, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,1% по массе ядра, или диапазон между любыми двумя предыдущими значениями, например приблизительно 0,2-0,5, 0,2-0,4, 0,2-0,3, 0,3-0,5, 0,3-0,4 или 0,4-0,5% по массе ядра. В некоторых вариантах осуществления ядро содержит приблизительно 0,45% по массе глиданта (например, коллоидный диоксид кремния). В некоторых вариантах осуществления ядро содержит приблизительно 0,3% по массе глиданта (например, коллоидный диоксид кремния).

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 1000 мг деферипрона и приблизительно 5 мг глиданта, например коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 600 мг деферипрона и приблизительно 2 мг глиданта, например коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 400 мг деферипрона и от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 мг глиданта, например коллоидный диоксид кремния.

В некоторых вариантах осуществления ядро содержит смазывающее вещество, такое как, например, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновая кислота, стеарилфумарат натрия или тальк. В некотором варианте осуществления ядро содержит стеарат магния в качестве смазывающего вещества.

В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество составляет приблизительно 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2% по массе ядра или диапазон между любыми двумя предыдущими значениями, например 0,5-1, 0,5-2, 0,6-2, 0,7-2, 1-1,5, 1,2-1,7 или 1,5-2% по массе ядра. В некоторых вариантах осуществления ядро содержит приблизительно 0,6% по массе смазывающего вещества (например, стеарат магния). В некоторых вариантах осуществления ядро содержит приблизительно 1,5% по массе смазывающего вещества (например, стеарат магния).

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24 или 25 мг смазывающего вещества или диапазон между любыми двумя предыдущими значениями, например приблизительно 2-25, 2-10, 2-8, 2-6, 7-20, 10-20 или 15-20 мг смазывающего вещества.

В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 1000 мг деферипрона и приблизительно 17 мг смазывающего вещества, например стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 600 мг деферипрона и приблизительно 4 мг смазывающего вещества, например стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 400 мг деферипрона и приблизительно 1 мг до приблизительно 4 мг смазывающего вещества, например стеарата магния.

В некоторых вариантах осуществления ядро содержит НРМС ацетат сукцинат, оксид магния, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния и приблизительно 1000 мг деферипрона.

В некоторых вариантах осуществления ядро содержит НРМС ацетат сукцинат, оксид магния, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния и приблизительно 600 мг деферипрона.

В некоторых вариантах осуществления ядро содержит НРМС ацетат сукцинат, оксид магния, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния и приблизительно 400 мг деферипрона.

#### IV. Энтеросолюбильное покрытие.

В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция, например таблетка, может содержать

энтеросолюбильное покрытие. Такое покрытие может служить для уменьшения раздражения желудка. Энтеросолюбильное покрытие может задерживать растворение ядра сердцевины, пока таблетка не достигнет кишечника. Настоящее изобретение относится к композиции, например таблетке с отсроченным высвобождением, содержащей ядро, содержащее активный фармацевтический ингредиент, например деферипрон или его фармацевтически приемлемую соль, и энтеросолюбильное покрытие.

Подходящие энтеросолюбильные полимеры для энтеросолюбильного покрытия включают, например, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат (также называемый гипромеллоза ацетат сукцинат или HPMCAS), НРМС фталат (также называемый гипромеллоза фталат), поливинилацетата фталат, ацетатфталат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, шеллак, зеин, сополимеры метакриловой кислоты (например, сополимер метакриловой кислоты типа С, дисперсия 30%) их производные и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления предпочтительными энтеросолюбильными полимерами в энтеросолюбильном покрытии являются НРМС ацетат сукцинат и сополимеры метакриловой кислоты, например сополимер метакриловой кислоты типа С в водной дисперсии.

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер в покрытии составляет приблизительно 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5, 3, 3,5 или 4%, от массы таблетки, или диапазон между любыми двумя предыдущими значениями, например 0,5-1, 0,5-2, 0,5-3, 0,5-4, 0,6-1, 0,6-2, 0,6-3, 0,6-4, 0,7-1, 0,7-2, 0,7-3, 0,7-4, 1-1,5, 1,1-1,7, 1-2, 1,5-2, 1-3, 1-3,5 или 1-4%, от массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер в покрытии (например, сополимер метакриловой кислоты) составляет приблизительно 0,8% от массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер в покрытии (например, сополимер метакриловой кислоты) составляет приблизительно 1,4% от массы таблетки (например, сополимер метакриловой кислоты).

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие содержит приблизительно 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25 или 30 мг энтеросолюбильного полимера или диапазон между любыми двумя предыдущими значениями, например приблизительно 5-20, 7-20, 7-30, 8-15 или 8-10 мг энтеросолюбильного полимера.

В некоторых вариантах осуществления таблетка, например таблетка DR с отсроченным высвобождением, описанная в настоящем документе, включает приблизительно 1000 мг деферипрона и приблизительно 9 мг энтеросолюбильного полимера в покрытии, например сополимер метакриловой кислоты (из приблизительно 31 мг дисперсии). В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 600 мг деферипрона и приблизительно 9 мг энтеросолюбильного полимера в покрытии, например сополимер метакриловой кислоты (из приблизительно 31 мг дисперсии). В некоторых вариантах осуществления ядро таблетки таблетки, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе, включает приблизительно 400 мг деферипрона и приблизительно 9 мг энтеросолюбильного полимера в покрытии, например сополимер метакриловой кислоты (из приблизительно 31 мг дисперсии).

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие содержит в дополнение к энтеросолюбильному полимеру другие эксципиенты, включая, например пластификатор, смазывающее вещество или препятствующий прилипанию агент, такой как тальк, опалесцирующий компонент, краситель, разбавитель или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления пластификатор для энтеросолюбильного покрытия представляет собой диэтилфталат, сложные эфиры лимонной кислоты (например, триэтилцитрат), полиэтиленгликоль, глицерин, ацелированные глицериды, ацелированные сложные эфиры лимонной кислоты, дибутилсебацинат, касторовое масло или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие содержит приблизительно 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 мг или 5 мг пластификатора или диапазон между любыми двумя предыдущими значениями, например приблизительно 0,5-5, 0,7-2 или 0,8-1,2 мг пластификатора.

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие содержит разбавитель (например, лактоза, сахароза, фруктоза, маннит и тому подобное или их комбинации). В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие содержит тальк в виде смазывающего вещества или препятствующего прилипанию агента.

Определенные аспекты заявки относятся к композиции (например, таблетка с отсроченным высвобождением), содержащей ядро, содержащей 1000 мг деферипрона, энтеросолюбильный полимер, средство для регулирования pH, глидант и смазывающее вещества; и покрытие содержит пластификатор, разбавитель, препятствующий прилипанию агент и энтеросолюбильный полимер. В некоторых вариантах осуществления ядро содержит 1000 мг деферипрона, HPMCAS-LF, оксид магния, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния; и покрытие содержит триэтилцитрат, сахарозу, тальк и дисперсию сополимера метакриловой кислоты. В дополнительном варианте осуществления ядро композиции (например, таблетка с отсроченным высвобождением) содержит 1000 мг деферипрона, 28 мг HPMCAS-LF, 50 мг оксида

магния, 4,8 мг (2,6+2,2 мг) коллоидного диоксида кремния, 17,2 мг стеарата магния; и покрытие содержит 1,03 мг триэтилцитрата, 3,09 мг сахарозы, 3,09 мг талька и 31 мг дисперсии сополимера метакриловой кислоты.

Отдельные аспекты заявки относятся к композиции (например, таблетка с отсроченным высвобождением), содержащей ядро, содержащей 600 мг деферипрона, энтеросолюбильный полимер, средство для регулирования pH, глидант и смазывающее вещество; и покрытие содержит пластификатор, разбавитель, препятствующий прилипанию агент и энтеросолюбильный полимер. В некоторых вариантах осуществления ядро содержит 600 мг деферипрона, НРМСАС-LF, оксид магния, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния; и покрытие содержит триэтилцитрат, сахарозу, тальк и дисперсию сополимера метакриловой кислоты. В дополнительном варианте осуществления ядро содержит 600 мг деферипрона, 29,5 мг НРМСАС-LF, 24,5 мг оксида магния, 2 мг (1+1 мг) коллоидного диоксида кремния и 4 мг стеарата магния; и покрытие содержит 1,03 мг триэтилцитрата, 3,09 мг сахарозы, 3,09 мг талька, и 31 мг дисперсии сополимера метакриловой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления ядро содержит 600 мг деферипрона, гипромеллоза ацетат сукцинат AS-LF, легкий оксид магния, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния; и покрытие содержит триэтилцитрат, сахарозу, тальк, дисперсию сополимера метакриловой кислоты и диоксид титана. В дополнительном варианте осуществления, ядро содержит 600 мг деферипрона, 29,5 мг гипромеллозы ацетат сукцинат AS-LF, 24,5 мг легкого оксида магния, 2 мг (1+1 мг) коллоидного диоксида кремния и 4 мг стеарата магния; и покрытие содержит 1,032 мг триэтилцитрата, 3,09 мг сахарозы, 2,09 мг талька, 30,96 мг дисперсии сополимера метакриловой кислоты и 8,5 мг диоксида титана.

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие составляет приблизительно 1-20, 1-15, 1-10%, приблизительно 1-9%, приблизительно 1-8%, приблизительно 1-7%, приблизительно 1-6%, приблизительно 1-5%, приблизительно 1-4%, приблизительно 1-3%, приблизительно 1-2%, приблизительно 0,5-5% или приблизительно 0,5-2% от общей массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления покрытие составляет менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3% или менее 2% от общей массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие составляет от 0,5 до 5% от общей массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие составляет от 0,5 до 3% от общей массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие составляет от 0,5 до 2% от общей массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие составляет от 0,5 до 1,5% от общей массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления покрытие составляет приблизительно 1%, приблизительно 1,5%, приблизительно 2%, приблизительно 2,5%, приблизительно 3%, приблизительно 3,5%, приблизительно 4%, приблизительно 4,5%, приблизительно 5%, приблизительно 5,5%, или приблизительно 6% от общей массы таблетки.

В некоторых вариантах осуществления покрытие составляет приблизительно 1,5% от общей массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления покрытие составляет приблизительно 2,5% от общей массы таблетки.

В некоторых вариантах осуществления таблетка, например таблетка с отсроченным высвобождением, описанная в настоящем документе, включает приблизительно 1000 мг деферипрона и приблизительно 1,5% энтеросолюбильного покрытия от массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетка, например, таблетка с отсроченным высвобождением, описанная в настоящем документе, включает приблизительно 600 мг деферипрона и приблизительно 2,5% энтеросолюбильного покрытия от массы таблетки.

Другой аспект изобретения относится к способу отсроченного высвобождения деферипрона у субъекта-человека, включающему введение таблетки по настоящему изобретению субъекту, где таблетка содержит ядро и энтеросолюбильное покрытие, как описано в настоящем документе, и вводится в виде целой таблетки, половины таблетки или их комбинации.

Другой аспект изобретения относится к способу уменьшения желудочного расстройства у субъекта-человека, нуждающегося в лечении деферипроном, включающему введение таблетки по изобретению субъекту, где таблетка содержит ядро и энтеросолюбильное покрытие, как описано в настоящем документе, и таблетку вводят в виде целой таблетки, половины таблетки или их комбинации.

#### V. Дозирование.

Настоящее изобретение предоставляет режимы дозирования, полезные для способов использования фармацевтических композиций, например таблеток с отсроченным высвобождением, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления композицию деферипрона по настоящему изобретению вводят нуждающемуся в этом субъекту один, два или три раза в день. В частности, композицию по изобретению, содержащую деферипрон, вводят нуждающемуся в этом субъекту два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, страдает от перегрузки железом (например, трансфузионная перегрузка железом, например, у субъектов, страдающих талассемией, миелодисплазией или серповидно-клеточной болезнью). В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, страдает нейродегенеративным заболеванием (например, болезнь Паркинсона,

боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Гентингтона, атаксия Фридрейха, пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (PKAN) или нейродегенерация с накоплением железа в мозге (NBIA)).

В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, страдает от перегрузки железом, т.е. трансфузионной перегрузкой железом. В определенных аспектах субъект страдает трансфузионной перегрузкой железом и предшествующая хелатная терапия которого является неадекватной. В определенных аспектах субъект страдает трансфузионной перегрузкой железом и имеет МРТ сердца T2\* 20 мс или менее (например, 10 мс).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для пероральной доставки, например таблетки по настоящему изобретению.

В некоторых аспектах композицию DR деферипрона (в частности, композиции таблеток) по изобретению вводят два раза в день. Таблетки IR деферипрона неудобны для пациентов, так как они требуют введение дозы три раза в день (дозирование TID). Пациенты обычно предпочитают режим приема дважды в день (2 раза в день (BID)) или один раз в день. Одной из причин, по которым требуется дозирование TID, является то, что период полувыведения деферипрона составляет всего около 2 ч. После проглатывания таблетки IR деферипрона, содержание деферипрона быстро всасывается из верхней части желудочно-кишечного тракта, появляясь в крови в течение 5-10 мин после перорального приема. Пиковые концентрации в сыворотке возникают примерно через 1 ч после однократного приема у здоровых субъектов и пациентов, натощак и до 2 ч после однократной дозы после приема пищи. Поскольку период полувыведения короткий, концентрация в сыворотке снижается до уровней ниже терапевтически эффективного задолго до следующей дозы, если дозировка менее частая, чем TID.

Другой проблемой, связанной с IR деферипроном, является острое желудочное расстройство, которое может сохраняться в течение нескольких дней или дольше. Это является ограничивающим побочным явлением для значительного числа пациентов, например пациентов, которые прекращают прием лекарства в первые несколько дней в результате желудочного расстройства и, таким образом, отказываются от преимуществ деферипрона.

Были разработаны лекарственные формы с замедленным высвобождением (ER), позволяющие вводить некоторые лекарственные средства дважды в день или один раз в день. Такие лекарственные формы предназначены для постепенного высвобождения активного лекарственного средства в течение продолжительного периода времени, обычно приблизительно от 5 до 10 ч для лекарственной формы, предназначенной для приема два раза в день, и в течение приблизительно от 8 до 20 ч для лекарственной формы, предназначенной для приема один раз в день. Это, как правило, может быть сделано только для лекарственных средств, которые всасываются через подвздошную кишку и двенадцатиперстную кишку, так что степень абсорбции не нарушается постепенным высвобождением, когда лекарственная форма проходит через кишечник.

Проблема с лекарственными формами ER связана с максимальной (или пиковой) концентрацией в сыворотке ( $C_{max}$ ). При увеличении периода абсорбции, например, с использованием композиции с замедленным высвобождением,  $C_{max}$  будет намного ниже, чем с таблеткой IR. Это может быть проблемой в достижении желаемых эффектов некоторых лекарственных средств, таких как хелаторы железа, где как  $C_{max}$ , так и площадь под графиком зависимости концентрации в сыворотке от времени (AUC) могут влиять на эффективность.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к таблетке деферипрона для дозирования два раза в день (BID), которая является биоэквивалентной в равновесном состоянии, к таблетке IR для дозирования TID с использованием той же общей суточной дозы. В некоторых вариантах осуществления, BID является биоэквивалентным в равновесном состоянии, где после по меньшей мере трех дней введения доз среднее отношение AUC (в течение 24 ч) и среднее отношение  $C_{max}$  для таблеток для дозирования BID относительно таблеток IR для TID находится в пределах 80-125%. Таблетки для дозирования два раза в день, таким образом, обеспечивают субъекту то же преимущество хелатирования, что и таблетки IR, но с определенными преимуществами дозирования два раза в день. В дополнение к удобству дозирования BID, этот режим повышает комплаентность у пациентов, например у тех, кто предпочитает не приносить свою дневную дозу в школу или на работу и, таким образом, теряет преимущество от полной суточной дозы деферипрона.

В определенных аспектах раскрыты составы используются для нацеливания на конкретные профили концентрации в сыворотке - время и достижения улучшенных свойств, раскрытых в настоящем документе.

Некоторые аспекты изобретения относятся к преодолению проблем, связанных с дозированием TID, без ущерба для преимуществ достижения  $C_{max}$ , путем предоставления таблетки для приема два раза в день, которая обеспечивает оба из нижеследующих, по сравнению с таблеткой IR, вводимой TID, имеющей аналогичную общую суточную дозу:

- i) степень абсорбции, аналогичная таблеткам IR и, таким образом, аналогичная средняя концентрация в сыворотке; и
- ii) аналогичная пиковая концентрация в сыворотке, но с пиками, возникающими два раза в день

вместо трех раз в день.

Некоторые аспекты изобретения относятся к преодолению проблем, связанных с дозированием TID, без ущерба для преимуществ достижения  $C_{max}$  путем предоставления таблетки для приема два раза в день, которая обеспечивает оба из нижеследующих, по сравнению с таблеткой IR, вводимой TID, имеющей аналогичную общую суточную дозу:

- i) эквивалентная степень абсорбции в виде таблеток IR, и, таким образом, аналогичная средняя концентрация в сыворотке; и
- ii) эквивалентная пиковая концентрация в сыворотке, но с пиками, возникающими два раза в день вместо трех раз в день.

Другим аспектом настоящего изобретения является предоставление таблетированной лекарственной формы, содержащей деферипрон, для введения два раза в день, которая демонстрирует замедленное начало высвобождения, а также увеличивает продолжительность высвобождения, но не влияет на конечный период полувыведения, таким образом, обеспечивая достижение пиковых и минимальных значений в сыворотке. Это преимущество распространяется как на целые, так и на половины таблеток, поскольку скорость растворения половин таблеток аналогична скорости растворения целых таблеток при всех соответствующих значениях pH, так что половины таблетки биоэквивалентны целым таблеткам в исследованиях биоэквивалентности однократных доз в обоих состояниях натощак и после приема пищи.

Представленные в настоящем документе результаты также демонстрируют, что в равновесном состоянии таблетки с отсроченным высвобождением по настоящему изобретению при введении BID были способны достигать тех же максимальных пиковых концентраций ( $C_{max}$ ), что и таблетки IR Ferriprox®, когда таблетки IR давали три раза в день, и общее поглощенное количество (AUC) было одинаковым для обоих продуктов в течение 24 ч. Таким образом, получают определенные преимущества от приема два раза в день и в некоторых случаях меньше желудочно-кишечных расстройств без ущерба для эффективности.

"Биоэквивалентность" относится к отсутствию существенной разницы между биодоступностью, т.е. степенью абсорбции и пиковой концентрацией, между двумя фармацевтическими лекарственными препаратами (например, тестируемым препаратом и эталонным препаратом) в течение периода времени при той же дозе и в тех же условиях.

Определение того, является ли тестируемый препарат биоэквивалентным эталонному препарату, определяется путем проведения исследования, называемого исследованием биоэквивалентности или сравнительной биодоступности, в группе субъектов, обычно примерно 18-36 субъектов или более, в контролируемых условиях.

Исследование может быть выполнено в "перекрестном" исследовании, что означает, что исследование проводят в 2 или более стадии, обычно с интервалом не менее недели, в зависимости отчасти от периода полувыведения лекарственного средства. На первой стадии половине субъектов случайным образом назначают прием сначала тестируемого препарата, а другая половина сначала принимает эталонный препарат. На второй стадии каждый субъект принимает альтернативный препарат.

На каждой стадии у каждого субъекта собирали образцы крови по заранее установленному графику после приема тестируемого препарата. Образцы крови затем анализируют для определения концентрации лекарственного средства в сыворотке (тестируемый препарат, например деферипрон) в каждый момент времени. Затем результаты для каждого субъекта, как для тестируемого препарата, так и для референтного препарата, компилируют для определения следующих параметров:

AUC - определяется как площадь под кривой концентрация в сыворотке в зависимости от времени в течение выбранного периода времени после приема, например 24 ч;

AUC<sub>T</sub> или AUC<sub>T</sub> - определяется как площадь под кривой концентрация в сыворотке в зависимости от времени с момента приема до времени последнего забора проб;

AUC<sub>I</sub> или AUC<sub>I</sub> - определяется как площадь под кривой концентрация в сыворотке в зависимости от времени от момента времени приема внутрь до бесконечности, которая оценивается с использованием AUC<sub>T</sub> и скорости терминальной элиминации;

$C_{max}$  - определяется как пиковая концентрация в сыворотке;

отношение AUC - определяется как отношение AUC от тестируемого препарата к AUC от референтного препарата, рассчитанное для каждого субъекта;

отношение  $C_{max}$  - определяется как отношение  $C_{max}$  от тестируемого препарата к  $C_{max}$  от референтного препарата, также рассчитанное для каждого субъекта;

среднее отношение AUC - определяется как антилогарифм среднего значения логарифмов отношений AUC для всех субъектов;

среднее отношение  $C_{max}$  - определяется как антилогарифм среднего значения логарифмов отношений  $C_{max}$  для всех субъектов.

"Эквивалентная степень абсорбции" определяется как среднее отношение AUC от 80 до 125%, рассчитанное для тестируемого препарата по сравнению с референтным препаратом, в исследовании, обычно проводимом на 18 или более субъектах.

"Эквивалентная пиковая концентрация" определяется как среднее отношение  $C_{max}$  от 80 до 125%,

рассчитанное для тестируемого препарата по сравнению с референтным препаратом, в исследовании, обычно проводимом на 18 или более субъектах.

Как эквивалентная степень абсорбции, так и эквивалентная пиковая концентрация должны быть достигнуты, чтобы считаться биоэквивалентными.

Для любого параметра биодоступности "истинное" среднее отношение параметра, измеренного в тестируемом препарате, к значению, измеренному в референтном препарате, определяется как среднее отношение, которое можно найти в исследовании с бесконечным числом субъектов. Поскольку никакое исследование не может быть проведено для бесконечного числа субъектов, среднее соотношение, определенное в любом исследовании, является лишь оценкой истинного среднего отношения. По мере увеличения числа субъектов в исследовании результаты среднего отношения обычно становятся лучшей оценкой истинного среднего отношения. Если здесь не указано иное, ссылка на препарат, имеющий конкретное отношение параметра к референтному препарату, будет пониматься как среднее значение, определенное в исследовании по меньшей мере 18 субъектов.

Исследования биоэквивалентности могут проводиться в виде исследований с однократной дозой, либо натощак, либо после приема пищи. В исследовании, проведенном в состоянии натощак, препараты принимают внутрь без пищи и обычно, по меньшей мере, за несколько часов до или после приема пищи. Если исследование проводится в состоянии после приема пищи, препараты принимают во время приема пищи или вскоре после приема пищи. В некоторых вариантах осуществления исследования биоэквивалентности могут проводиться с однократным введением препарата или в равновесном состоянии. В исследовании с однократной дозой каждый субъект получает только одну дозу препарата, принимаемого внутрь на каждой стадии, хотя эта доза может включать более 1 таблетки в зависимости от размера исследуемой дозы. В исследовании в равновесном состоянии субъекты принимают дозы в соответствии с режимом схемы дозирования (например, два или три раза в день) по меньшей мере нескольких доз до достижения равновесного состояния, а затем берут образцы крови в течение заранее определенного периода, обычно в течение одного дня. Для оценки препаратов с модифицированным высвобождением, будь то отсроченное высвобождение или замедленное высвобождение, часто проводят исследование в присутствии пищи и после нескольких доз для достижения равновесного состояния (для имитации эффектов при постоянном дозировании).

Введение таблетки пациенту, который недавно принял пищу, может изменить скорость и степень абсорбции, и, если лекарство следует принимать во время приема пищи, важно определить характеристику скорости и степени абсорбции таблетки с отсроченным высвобождением с пищей, по сравнению с таблеткой IR с пищей.

Исследования биоэквивалентности могут также проводиться в виде исследований с несколькими дозами, проводимых в течение по меньшей мере нескольких дней дозирования, чтобы определить, являются ли два препарата биоэквивалентными в "равновесном состоянии" после нескольких дней дозирования. "Равновесное состояние", как используется в настоящем документе, достигается, когда скорость введения лекарственного средства равна скорости элиминации лекарственного средства, что определяется отсутствием дальнейшего увеличения концентраций лекарственного средства у субъекта после введения повторных доз. Под "биоэквивалентностью в равновесном состоянии" следует понимать, что после по меньшей мере трех дней введения тестируемого препарата среднее отношение AUC (в течение 24 ч) и среднее отношение  $C_{max}$  находится в пределах от 80 до 125% от таковых для референтного препарата.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет композицию, например таблетку с отсроченным высвобождением, для дозирования два раза в день, которая является биоэквивалентной в равновесном состоянии к той же суточной дозе таблетки IR, принимаемой три раза в день, например, как показано в примерах ниже.

Определенные аспекты изобретения относятся к таблетке для перорального введения, включающей деферипрон, для которой введение два раза в день обеспечивает эквивалентную степень абсорбции, по меньшей мере, в исследовании в равновесном состоянии по сравнению с той же общей суточной дозой, вводимой три раза в день, как таблетки IR.

Определенные аспекты изобретения относятся к таблетке для перорального введения, включающей деферипрон, для которой введение два раза в день обеспечивает эквивалентную пиковую концентрацию в сыворотке, по меньшей мере, в исследовании в равновесном состоянии по сравнению с той же общей суточной дозой, вводимой три раза в день, как таблетки IR.

Определенные аспекты изобретения относятся к таблетке для перорального введения BID, содержащей деферипрон, для которой характеристики эквивалентной степени абсорбции и/или скорости абсорбции, как указано выше, соответствуют не только целым таблеткам, но также и половинам таблетки, чтобы можно было дозировать половины таблеток. В некоторых вариантах осуществления таблетки предпочтительно деbossируют с помощью линии разлома для облегчения разлома на половины таблеток.

Например, если целая таблетка содержит приблизительно 1000 мг деферипрона, так что половина таблетки содержит приблизительно 500 мг деферипрона, тогда доза приблизительно 1500 мг может быть принята как одна целая таблетка плюс одна половина таблетки и общая дневная доза 3000 мг может быть достигнута с помощью введения BID.

В некоторых вариантах осуществления для достижения желаемых характеристик абсорбции таблетки по изобретению составлены так, чтобы продемонстрировать желаемые скорости растворения, как показали тесты растворения *in vitro*. Под ссылками на тесты растворения в настоящем документе следует понимать тестирование в устройстве 2 USP при 75 об/мин, в 900 мл среды, т.е. 0,1 н. соляной кислоты (HCl), 0,5 М фосфатного буфера при pH 4,5 и 0,5 М фосфатном буфере при pH 6,8, если не указано иное. Под заявленным результатом растворимости понимается средний результат 6 или более таблеток.

Определенные аспекты изобретения относятся к половине таблетки или целой таблетке для перорального введения субъекту-человеку, включающей ядро, содержащее деферипрон, для которой растворение при 60 мин при pH 4,5 составляет от приблизительно 55% до приблизительно 90%, от приблизительно 60% до приблизительно 90% или от приблизительно 65% до приблизительно 85%.

Определенные аспекты изобретения относятся к половине таблетки или целой таблетке для перорального введения субъекту-человеку, включающей ядро, содержащее деферипрон, для которой растворение при 60 мин при pH 6,8 составляет от приблизительно 55% до приблизительно 90%, от приблизительно 60% до приблизительно 90% или от приблизительно 65% до приблизительно 85%.

В некоторых аспектах приблизительно 100% деферипрона высвобождается в течение приблизительно 90 мин при измерении с помощью способа с использованием лопастной мешалки USP Apparatus Type II при 75 об/мин в 900 мл при pH 6,8 или 4,5. В некоторых аспектах приблизительно 50% деферипрона высвобождается в течение приблизительно 30 мин при измерении с помощью способа с использованием лопастной мешалки USP Apparatus Type II при 75 об/мин в 900 мл при pH 6,8 или 4,5.

Кроме того, некоторые аспекты изобретения относятся к половине таблетки или целой таблетке для перорального введения субъекту-человеку, содержащей ядро, содержащее деферипрон, для которой растворение в течение 60 мин в 0,1 н. HCl составляет менее 20% или менее 10%.

В некоторых вариантах осуществления разовая доза таблетки по настоящему изобретению обеспечивает среднее отношение  $AUC_{\infty}/C_{\max}$  от 3,5 ч до 6 ч в состоянии натощак при введении таблетки субъекту-человеку.

В некоторых вариантах осуществления разовая доза таблетки по настоящему изобретению обеспечивает среднее отношение  $AUC_{\infty}/C_{\max}$  от 3,5 до 6 ч в состоянии после приема пищи при введении таблетки субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит 1000 мг деферипрона. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит 600 мг деферипрона. В некоторых вариантах осуществления средняя  $C_{\max}$  составляет от 2,670 до 13,232 мкг/мл при введении таблетки субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления медиана  $T_{\max}$  составляет от 1,33 до 4,00 ч при введении таблетки субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления медиана  $T_{\max}$  составляет от 2,00 до 8,00 ч при введении таблетки субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления медиана  $T_{\max}$  составляет от 1,33 до 6,03 ч при введении таблетки субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления отношение  $AUC_1/C_{\max}$  составляет от 2,858 до 6,596 ч при введении таблетки субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления отношение  $AUC_1/C_{\max}$  составляет от 3,225 до 8,506 ч при введении таблетки субъекту-человеку.

В некоторых вариантах осуществления дозировка предназначена для лечения субъекта, страдающего перегрузкой железом (например, трансфузионная перегрузка железом, например, у субъектов, страдающих талассемией, миелодисплазией или серповидно-клеточной болезнью). Определенные аспекты изобретения относятся к режимам дозирования, полезным для способов лечения перегрузки железом, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способов лечения перегрузки железом общее количество деферипрона, вводимого в сутки, составляет приблизительно от 1 мг/кг/день до приблизительно 200 мг/кг/день, от приблизительно 1 мг/кг/день до приблизительно 150 мг/кг/день, от приблизительно 20 мг/кг/день до приблизительно 150 мг/кг/день, от приблизительно 50 мг/кг/день до приблизительно 125 мг/кг/день или от приблизительно 50 мг/кг/день до приблизительно 100 мг/кг/день. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют один, два или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления дозировка для лечения перегрузки железом составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг, от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг, 25 мг/кг до приблизительно 125 мг/кг, от приблизительно 50 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг два раза в день (BID).

В некоторых вариантах осуществления дозировка предназначена для лечения субъекта, страдающего нейродегенеративным заболеванием, например болезнью Паркинсона, боковым амиотрофическим склерозом (ALS), болезнью Гентингтона, атаксией Фридрейха, пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерацией (PKAN) или нейродегенерацией с накоплением железа в мозге (NBIA). В некоторых вариантах осуществления композицию деферипрона по изобретению (композицию IR или DR) вводят один, два или три раза в день субъекту, страдающему нейродегенеративным заболеванием, например болезнью Паркинсона, ALS, болезнью Гентингтона, атаксией Фридрейха, пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерацией (PKAN), или нейродегенерацией с накоплением железа в мозге (NBIA). В некоторых вариантах осуществления субъект страдает ALS. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает болезнью Гентингтона. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает





3000 мг/день или любой диапазон их значений.

В некоторых вариантах осуществления способов композицию (например, таблетку) вводят один, два или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления композиция (например, таблетка) содержит приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1600 мг, приблизительно 1800 мг, приблизительно 2000 мг, приблизительно 2200 мг, или приблизительно 2400 мг деферипрона и вводится один, два или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления композиция (например, таблетка) содержит приблизительно 600 мг деферипрона и вводится один или два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления композиция (например, таблетка) содержит приблизительно 100, 200, 300, или 400 мг деферипрона и вводится один, два или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления композиция (например, таблетка) содержит приблизительно 400 мг деферипрона и вводится один, два или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления композиция (например, таблетка) содержит приблизительно 500 мг деферипрона и вводится один, два или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления композиция (например, таблетка) содержит приблизительно 1000 мг деферипрона и вводится один, два или три раза в день.

Такие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, могут использоваться для предотвращения или снижения риска желудочного расстройства и/или для лечения перегрузки железом у субъекта (например, страдающего талассемией, миелодисплазией, или серповидно-клеточной болезнью) или нейродегенеративного заболевания (например, бокового амиотрофического склероза).

#### VI. Способы получения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция получена для пероральной доставки. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к получению таблетки деферипрона с отсроченным высвобождением, описанной в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления способ получения таблетки деферипрона с отсроченным высвобождением включает

- (a) смешивание деферипрона и одного или нескольких эксципентов;
- (b) прессование смеси (a) в ядро таблетки; и
- (c) покрытие ядра таблетки суспензией или раствором энтеросолюбильного покрытия.

Способ может дополнительно включать (d) нанесение риска на ядро таблетки.

В некоторых вариантах осуществления способ покрытия сердцевины раствором или суспензией энтеросолюбильного покрытия включает покрытие распылением. В случае нанесения покрытия распылением операция может быть выполнена в соответствии с общими способами нанесения покрытия, например, на ядро таблетки напыляют раствор или суспензию энтеросолюбильного покрытия в соответствии, например, со способом нанесения покрытия в псевдооживленном слое, способом нанесения покрытия в установке для нанесения оболочки или т.п.

В некоторых вариантах осуществления раствор или суспензия энтеросолюбильного покрытия содержит энтеросолюбильный полимер. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер составляет приблизительно 1-50%, приблизительно 1-40%, приблизительно 5-40%, или приблизительно 5-30% раствора или суспензия энтеросолюбильного покрытия. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер составляет приблизительно 20-80%, приблизительно 25-75% или приблизительно 30-70% энтеросолюбильного покрытия, когда покрытие высохло. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер составляет приблизительно 50-60 мас.%, энтеросолюбильного покрытия, когда покрытие высохло. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер составляет приблизительно 55 мас.%, энтеросолюбильного покрытия, когда покрытие высохло.

В некоторых вариантах осуществления суспензия или раствор энтеросолюбильного покрытия содержит пластификатор, такой как, например, диэтилфталат, сложные эфиры лимонной кислоты (например, триэтилцитрат), полиэтиленгликоль, глицерин, ацетилованные глицериды, сложный эфир глицерина и жирной кислоты, цетиловый спирт, стеариловый спирт, ацетилованные сложные эфиры лимонной кислоты, дибутилсебацат, касторовое масло или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления пластификатор составляет приблизительно 0,1-10%, приблизительно 0,1-5%, приблизительно 0,5-5% или приблизительно 0,5-2% суспензии или раствора энтеросолюбильного покрытия. В некоторых вариантах осуществления пластификатор составляет приблизительно 1-10% или приблизительно 4-8 мас.%, энтеросолюбильного покрытия, когда покрытие высохло. В некоторых вариантах осуществления пластификатор составляет приблизительно 6 мас.%, энтеросолюбильного покрытия, когда покрытие высохло.

В некоторых вариантах осуществления суспензии или раствора энтеросолюбильного покрытия содержит смазывающее вещество или препятствующий прилипанию агент (например, тальк).

В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество или препятствующий прилипанию агент составляет приблизительно 0,5-10%, приблизительно 0,5-8%, приблизительно 0,5-5%, или приблизительно 1-5% суспензии или раствора энтеросолюбильного покрытия. В некоторых вариантах осуществ-

вления смазывающее вещество или препятствующий прилипанию агент составляет приблизительно 10-30% или приблизительно 15-25 мас.%, энтеросолюбильного покрытия, когда покрытие высохло. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество или препятствующий прилипанию агент составляет приблизительно 20 мас.%, энтеросолюбильного покрытия, когда покрытие высохло.

В некоторых вариантах осуществления суспензия или раствор энтеросолюбильного покрытия может дополнительно содержать разбавитель, например сахар (например, лактоза, сахароза, фруктоза, маннит и их смеси).

В некоторых вариантах осуществления разбавитель составляет приблизительно 0,5-10%, приблизительно 0,5-8%, приблизительно 0,5-5%, или приблизительно 1-5% суспензии или раствора энтеросолюбильного покрытия. В некоторых вариантах осуществления разбавитель составляет приблизительно 10-30% или приблизительно 15-25 мас.%, энтеросолюбильного покрытия, когда покрытие высохло. В некоторых вариантах осуществления разбавитель составляет приблизительно 20 мас.% энтеросолюбильного покрытия, когда покрытие высохло.

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие можно наносить в виде раствора или латексной суспензии в органических растворителях или водных растворителях или их смесях. Можно использовать такие растворители, как вода, низший спирт, низшие хлорированные углеводороды, кетоны или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления растворитель составляет приблизительно 20-80%, приблизительно 30-80%, приблизительно 40-80% или приблизительно 50-75% раствора или суспензии энтеросолюбильного покрытия.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно ионное, неионное или полимерное поверхностно-активное вещество может быть добавлено в качестве стабилизирующего агента к суспензии или раствору энтеросолюбильного покрытия. Подходящие примеры поверхностно-активного вещества включают диэтаноламин, жирные кислоты, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, моноэтаноламин, ноноксинол, октоксинол, олеиновую кислоту, полоксамеры, полиоксиэтилен-50-стеарат, полиокси-жирные кислоты, полиоксил углеводородные эфиры, полисорбаты (например, полисорбат 80 и т.п.), повидон, соли жирной кислоты, лаурилсульфат натрия, сложные эфиры сорбита, троламин и тому подобное, но не ограничиваются ими.

В некоторых вариантах осуществления суспензия или раствор энтеросолюбильного покрытия содержит пластификатор, разбавитель, смазывающее вещество или препятствующий прилипанию агент и энтеросолюбильный полимер.

После нанесения покрытия в некоторых вариантах осуществления также можно использовать антистатическое средство, такое как тальк.

Путем покрытия ядра таблетки, описанной в настоящем документе, слоем покрытия с использованием описанных в настоящем документе способов подавляется немедленное растворение физиологически активного вещества из энтеросолюбильной гранулы при кислотном pH (например, pH 1-4), что соответствует растворению в непосредственной близости от желудка на ранней стадии после перорального введения, и облегчается последующее растворение физиологически активного вещества при pH от слабощелочного до слабощелочного (например, pH 4,5-8), что соответствует растворению в тонкой кишке и затем, особенно в двенадцатиперстной кишке до подвздошной кишки. В частности, можно более строго контролировать растворение на ранней стадии после введения.

#### VII. Способы применения.

Настоящее изобретение предоставляет способы применения фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для пероральной доставки. Предпочтительно фармацевтическая композиция представляет собой таблетку для пероральной доставки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку (например, таблетку с отсроченным высвобождением, описанную в настоящем документе).

Например, наиболее распространенным нежелательным явлением при приеме таблеток деферипрона с немедленным высвобождением (Fegipron®) является то, что она вызывает значительные желудочные расстройства. Такой дискомфорт может заставить пациентов воздержаться от приема лекарств, что приведет к ухудшению их состояния. Кроме того, GI расстройство может ухудшить качество жизни, связанное со здоровьем, и привести к физическим, психическим и социальным дистрессам. Spiegel, Am. J. Gastroenterol., 2011 Mar; 106(3):380-5, включенная в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления композиции, например, таблетки с отсроченным высвобождением, по настоящему изобретению составлены для уменьшения желудочного расстройства, проблемы, которая встречается приблизительно у 15-30% пациентов, которые начинают терапию с деферипроном. В некоторых вариантах осуществления композиции, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанные в настоящем документе, имеют незначительное растворение в желудке, чтобы минимизировать желудочные расстройства и в то же время достичь достаточно быстрого растворения в кишечнике, чтобы обеспечить желаемую скорость высвобождения в кишечнике. В некоторых вариантах осуществления композиции, например таблетки с отсроченным высвобождением, описанные в настоя-

шем документе, имеют незначительное растворение в желудке, чтобы минимизировать желудочные расстройства и в то же время достичь аналогичных, но не идентичных профилей концентрации в плазме - время, *in vivo*, как таблетки деферипрона с немедленным высвобождением, с добавлением времени задержки приблизительно один час.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способу уменьшения желудочного расстройства у субъекта-человека, нуждающегося в лечении деферипроном, включающему введение таблетки (например, таблетки деферипрона с отсроченным высвобождением с риской), описанной в настоящем документе (например, целой таблетки, половины таблетки или их комбинации).

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способу замедленного высвобождения деферипрона у субъекта-человека, включающему введение таблетки, описанной в настоящем документе (например, целой таблетки, половины таблетки или их комбинации). Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способу лечения медицинского состояния у субъекта-человека, например, где требуется деферипрон, включающему введение таблетки (например, таблетки деферипрона с отсроченным высвобождением с риской), описанной в настоящем документе (например, целой таблетки, половины таблетки или их комбинации).

Композиции, например таблетки с отсроченным высвобождением, по настоящему изобретению, могут быть особенно полезны у пациентов, нуждающихся в переливаниях крови для обеспечения жизнедеятельности, таких как гемоглобинопатии, включая талассемию и серповидно-клеточную болезнь, или у пациентов, которые имеют вторичное разрушение их способности к образованию красных кровяных телец, таких как пациенты с миелодисплазией.

Таблетки деферипрона с немедленным высвобождением (Ferriprox®) в настоящее время используются для минимизации токсичности высоких концентраций железа в организме, тканях или клетках. Талассемия является формой наследственного аутосомно-рецессивного заболевания крови, характеризующегося аномальным образованием гемоглобина. Аномальный гемоглобин приводит к неадекватному транспорту кислорода и ускоренной скорости разрушения эритроцитов. Люди с талассемией вырабатывают меньше гемоглобина и имеют меньше циркулирующих эритроцитов, чем в норме, что приводит к умеренной и тяжелой анемии. Пациентам требуется пожизненное переливание крови для лечения талассемии, как правило, каждые 2-4 недели, и каждое переливание крови приводит к увеличению количества железа в организме, что эквивалентно количеству, которое обычно всасывается из пищи в кишечнике в течение 6 месяцев. Поскольку не существует выводного пути для железа, этот избыток будет вызывать перегрузку железом, особенно в печени и других более чувствительных тканях с результирующими эндокринными нарушениями и вызванным железом сердечно-сосудистым заболеванием.

Перегрузка железом возникает у пациентов с серповидно-клеточной болезнью (SCD), которым требуется регулярная хелатная терапия. Voskaridou et al., *Ann. Hematol.* 2005 Jul, 84(7):434-40, включенная в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте. Хотя серповидно-клеточная болезнь представляет собой другую гемоглобинопатию, пациенты с серповидно-клеточной болезнью, которым требуется переливание крови для обеспечения жизнедеятельности, также страдают от токсичности железа. Это также относится к пациентам с миелодисплазией, которым требуется повторные переливания крови.

В некоторых вариантах осуществления медицинское состояние, которое лечат композицией, например таблеткой с отсроченным высвобождением, по настоящему изобретению представляет собой перегрузку железом. В некоторых аспектах медицинское состояние, которое лечат композицией, например таблеткой с отсроченным высвобождением, представляет собой трансфузионную перегрузку железом у субъекта, предшествующая хелатная терапия которого является неадекватной. В некоторых аспектах, медицинское состояние, которое лечат композицией, например таблеткой с отсроченным высвобождением, представляет собой трансфузионную перегрузку железом у субъекта, который имеет МРТ сердца T2\* 20 мс или менее (например, 10 мс). В некоторых вариантах осуществления медицинское состояние, которое лечат композицией, например таблеткой с отсроченным высвобождением, по настоящему изобретению присутствует у пациентов с талассемией, перенесших переливание. В некоторых вариантах осуществления композиция, например таблетка с отсроченным высвобождением, по настоящему изобретению используется для лечения трансфузионной перегрузки железом у пациентов с серповидно-клеточной болезнью. В некоторых вариантах осуществления таблетка (например, таблетка деферипрона с отсроченным высвобождением с риской) по настоящему изобретению используется для лечения трансфузионной перегрузки железом у пациентов с миелодисплазией.

Композиции, например таблетки с отсроченным высвобождением, по настоящему изобретению, также могут быть особенно полезны у пациентов с нейродегенеративным заболеванием, таким как болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (ALS) или болезнь Гентингтона, поскольку таблетки не растворяются в желудке, что в некоторых случаях сводит к минимуму желудочное расстройство, сопровождаемое тошнотой и рвотой, что особенно выражено у пациентов, которые начинают прием деферипрона. Не менее важно, что таблетки DR по настоящему изобретению абсорбируются менее быстро, чем таблетки IR и другие известные таблетки деферипрона, что приводит к меньшей тошноте и рвоте, что может способствовать возникновению расстройства GI. Тем не менее таблетки DR настоящего

изобретения достаточно быстро всасываются после достижения двенадцатиперстной кишки, чтобы обеспечить быстрое проникновение в мозг, что позволяет деферипрону проявлять свои благоприятные эффекты при болезни Паркинсона, ALS, болезни Гентингтона и других нейродегенеративных заболеваниях, где локализованное накопление железа способствует патологии заболевания.

Болезнь Паркинсона представляет собой дегенеративное заболевание центральной нервной системы. Моторные симптомы болезни Паркинсона возникают в результате гибели дофамин-генерирующих клеток в черной субстанции, области среднего мозга. На ранних стадиях заболевания наиболее очевидные симптомы связаны с движением, например тремор, ригидность, медлительность и трудности при ходьбе и походке. Позднее в ходе болезни могут возникнуть проблемы с мышлением и поведением, слабоумие обычно встречается на поздних стадиях заболевания, а депрессия является наиболее распространенным психиатрическим симптомом. Другие симптомы включают сенсорные проблемы, проблемы со сном и эмоциональные проблемы. Болезнь Паркинсона чаще встречается у пожилых людей, большинство случаев происходит после 50 лет.

Патология болезни Паркинсона характеризуется накоплением белка, называемого альфа-синуклеином, во включениях, называемых тельцами Леви, в нейронах, наряду с недостаточным образованием и активностью дофамина, продуцируемого некоторыми нейронами в частях среднего мозга. Анатомическое распределение телец Леви часто напрямую связано с выражением и степенью клинических симптомов каждого индивидуума. Диагностика типичных случаев в основном основана на симптомах, для подтверждения используются такие тесты, как нейровизуализация.

Ранние моторные симптомы заболевания обычно устраняются путем лечения L-DOPA и агонистами дофамина. По мере прогрессирования заболевания и продолжения потерь дофаминергических нейронов, эти препараты в конечном итоге становятся неэффективными при лечении симптомов и в то же время вызывают осложнение, называемое дискинезией, которое отмечается непроизвольными корчащимися движениями. Диета и физические упражнения и некоторые формы реабилитации показали некоторую эффективность в смягчении симптомов. Хирургическое вмешательство и глубокая стимуляция мозга были использованы для уменьшения моторных симптомов в качестве крайней меры в тяжелых случаях, когда лекарства неэффективны. Нет никакого лечения от болезни Паркинсона.

Болезнь Гентингтона представляет собой прогрессирующее заболевание мозга, вызванное дефектным геном (HTT) в 4 хромосоме, кодирующим белок, называемый гентингтин. Дефект вызывает экспансию CAG-триплетных повторов (цитозин-аденин-гуанин) в гене, кодирующем гентингтин, который повреждает клетки мозга. Доступен диагностический генетический тест на дефектный ген гентингтина.

Симптомы болезни Гентингтона обычно развиваются в возрасте от 30 до 50 лет и включают неконтролируемое движение рук, ног, головы, лица и верхней части тела. Болезнь Гентингтона также вызывает снижение навыков мышления и рассуждения, включая память, концентрацию внимания, способность к суждению и способность планировать и организовывать.

Не существует лекарства от болезни Гентингтона, а лечение направлено на лечение симптомов болезни Гентингтона. Например, антипсихотические препараты, такие как оланзапин, используются для лечения хореи (непроизвольные движения), антипсихотические препараты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина используются для лечения раздражительности, а селективные ингибиторы обратного захвата серотонина используются для лечения обсессивно-компульсивных мыслей или действий.

Боковой амиотрофический склероз (ALS) представляет собой заболевание, которое вызывает гибель нейронов, которые контролируют произвольные мышцы. ALS также известен как болезнь Лу Герига или болезнь моторных нейронов (MND). ALS характеризуется застывшими мышцами, подергиванием мышц и постепенным ослаблением мышц вследствие уменьшения размеров мышц. Это приводит к затруднениям при разговоре, глотании и дыхании. Причина не известна в 90-95% случаев ALS, в то время как приблизительно 5-10% случаев ALS наследуются генетически. Диагноз ALS основан на признаках и симптомах человека с тестированием, выполненным, чтобы исключить другие потенциальные причины.

Не существует лекарства от ALS. Неинвазивная вентиляция может улучшить качество и продолжительность жизни. Рилузол, препарат, блокирующий натриевые каналы, может отсрочить начало зависимости от потребности в аппарате искусственной вентиляции легких или трахеостомии и может увеличить продолжительность жизни примерно на 2-3 месяца. Однако средняя продолжительность жизни от начала до смерти обычно составляет 2-4 г.

В некоторых вариантах осуществления медицинское состояние, которое лечат композицией, например таблеткой (например, таблеткой деферипрона с отсроченным высвобождением с риской), описанной в настоящем документе, представляет собой нейродегенеративное заболевание. В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Гентингтона, пантотенаткиназа-ассоциированную нейродегенерацию или атаксию Фридрейха.

Соответственно некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способам лечения нейродегенеративного заболевания, включающим композицию, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь

Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Гентингтона, атаксию Фридрейха, пантотенаткиназа-ассоциированную нейродегенерацию (PKAN) или нейродегенерацию с накоплением железа в мозге (NBIA). Некоторые варианты осуществления относятся к способам уменьшения или замедления прогрессирования инвалидности, связанной с ALS. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят рилузол. В некоторых вариантах осуществления деферипрон вводят до, после или одновременно с введением рилузола субъекту. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза рилузола составляет от приблизительно 20 мг/день до приблизительно 500 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой таблетку, таблетку с отсроченным высвобождением, таблетку с отсроченным высвобождением с риской, целую таблетку, половину таблетки или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в соответствии с режимом дозирования, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в состоянии натощак или в состоянии после приема пищи.

Некоторые аспекты изобретения относятся к способу лечения субъекта-человека с перегрузкой железом, включающему пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, 3000 мг/день или 1200 мг/день деферипрона, где субъекту вводят деферипрон два раза в день. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает талассемией или миелодисплазией. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает нейрогенным заболеванием. В некоторых вариантах осуществления 3000 мг/день деферипрона вводят в дозе 1500 мг два раза в день (например, одна и половина 1000 мг таблетки DR; или три половины 1000 мг таблеток DR). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует  $C_{\max}$  48,5-10,5 мкг/мл в равновесном состоянии. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует  $AUC_{(0-24)}$  75-95 мкг·ч/мл в равновесном состоянии. В некоторых вариантах осуществления 1200 мг/день деферипрона вводят в дозе 600 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления 1200 мг/день деферипрона вводят в дозе 1200 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует  $C_{\max}$  от 4,00 до 13,558 мкг/мл после введения 600 мг деферипрона после приема пищи. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует  $C_{\max}$  от 5,880 до 13,690 мкг/мл после введения 600 мг деферипрона натощак. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует  $T_{\max}$  от 1,333 до 8,000 ч после введения 1200 мг деферипрона. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует  $AUC_1/C_{\max}$  от 3,265 до 6,765 ч после введения 1200 мг деферипрона.

В некоторых вариантах осуществления этих способов субъект страдает болезнью Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления этих способов субъект страдает болезнью Гентингтона. В некоторых вариантах осуществления этих способов субъект страдает боковым амиотрофическим склерозом (ALS).

#### VIII. Биодоступность.

Фармакокинетические (PK) параметры (например,  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ , AUC, AUCI, Kel,  $T_{1/2}$ ) могут быть оценены для субъектов, которым вводят таблетку, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления параметры PK определяют с помощью исследования с однократной дозой. В некоторых вариантах осуществления параметры PK определяют с помощью исследования с несколькими дозами или в равновесном состоянии.

В некоторых вариантах осуществления, таблетка, описанная в настоящем документе, обеспечивает среднее отношение  $AUC_{\infty}/C_{\max}$  от 3,5 до 6,0 ч в исследованиях биоэквивалентности однократной дозы как в состоянии натощак, так и в состоянии после приема пищи, когда таблетку вводят в виде целой таблетки и когда вводят в виде половины таблетки.

Хотя настоящая заявка проиллюстрирована описанием вариантов ее осуществления и хотя варианты осуществления описаны в значительных подробностях, заявители не имеют намерения сократить или иным образом ограничить объем прилагаемой формулы изобретения такими подробностями. Дополнительные преимущества и модификации будут очевидны для специалистов в данной области, имея преимущества настоящей заявки. Следовательно, заявка в ее более широких аспектах не ограничивается конкретными деталями, описанными иллюстративными примерами или любыми упомянутыми устройствами. Отклонения могут быть сделаны из таких деталей, примеров и устройств без отклонения от сущности или объема общей идеи изобретения.

#### Примеры

Использование изобретения может быть лучше понято из следующих примеров, которые предназначены для иллюстрации, а не ограничения объема изобретения.

Пример 1. Получение таблеток с энтеросолюбильным покрытием с отсроченным высвобождением.

Таблица 1

Таблетка деферипрона с отсроченным высвобождением (1000 и 600 мг)

Компонент	Функция	Количество (1000 мг)		Количество (600 мг)	
		мг	%	мг	%
Деферипрон	Активное вещество	1000	89,6	600	88,7
HPMCAS-LF	Энтеросолюбильный	28	2,51	29,5	4,36
	полимер				
Оксид магния	средство, регулирующее рН	50	4,48	24,5	3,62
коллоидный диоксид кремния (часть 1)	Глидант	2,6	0,23	1	0,15
Подитог		1080,6	96,8	655	96,8
После уплотнения					
Стеарат магния	смазывающее вещество	17,2	1,54	4	0,59
коллоидный диоксид кремния (часть 2)	Глидант	2,2	0,20	1	0,15
Всего		1100	98,5	660	97,6
Покрытие					
Триэтилцитрат	Пластификатор	1,03	0,09	1,03	0,15
Сахароза	Разбавитель	3,09	0,28	3,09	0,46
Тальк	препятствующий прилипанию агент	3,09	0,28	3,09	0,46
* Дисперсия сополимера метакриловой кислоты	Энтеросолюбильный полимер	31	0,83 <sup>#</sup>	31	1,37 <sup>#</sup>
** очищенная вода		124	-	126,8	
Всего таблетка, покрытая оболочкой		1116,5	100	676,5	100

\* Содержит 30% твердых веществ.

\*\* Испаряется в процессе нанесения покрытия.

<sup>#</sup> Массовый процент сополимера метакриловой кислоты в покрытии при высушивании покрытия.

Для получения ядра таблетки смешивали вместе деферипрон, HPMCAS, оксид магния и коллоидный диоксид кремния (часть 1) и смесь уплотняли и измельчали в гранулы. Стеарат магния и коллоидный диоксид кремния (часть 2) добавляли к гранулам и смешивали с ними, и полученную смесь прессовали в ядро таблеток массой приблизительно 1100 мг или приблизительно 660 мг на инструменте капсульной формы, разделенной пополам с обеих сторон.

Суспензию энтеросолюбильного покрытия распыляли на ядра таблеток с деферипроном в установке для нанесения оболочки с боковой вентиляцией до тех пор, пока таблетки не имели целевой прирост массы приблизительно 1,5% для таблеток по 1000 мг и 2,5% для таблеток по 600 мг. Полученная таблетка с отсроченным высвобождением была разработана так, чтобы иметь незначительное растворение в желудке, но быстро растворяться в двенадцатиперстной кишке, для предотвращения желудочного расстройств. Эти свойства относятся к целой таблетке и половине таблетки.

Пример 2. Характеристики растворения таблетки деферипрона с отсроченным высвобождением (целая и половина).

Характеристики растворения 1000 мг таблетки деферипрона с отсроченным высвобождением, полученной в примере 1, тестировали *in vitro* с использованием как цельных, так и половин таблеток.

Испытания на растворение проводили в устройстве 2 USP при 75 об/мин в 900 мл 0,1 н. соляной кислоты (HCl), 0,5 М фосфатного буфера при pH 4,5 и 0,5 М фосфатного буфера при pH 6,8. Таблетки 1000

мг из примера 1 показали следующие характеристики растворения как для целых таблеток, так и для половин таблеток:

Растворение было ниже 20% через 180 мин в 0,1 н. HCl [фиг. 1].

Растворение было ниже 60% через 60 мин при pH 6,8 [фиг. 2].

Растворение было выше 80% через 60 мин при pH 4,5 [фиг. 3].

Пример 3. Сравнение скоростей растворения для таблеток деферипрона с отсроченным высвобождением vs. с энтеросолюбильным покрытием.

Профиль растворения для целой и половины таблетки 1000 мг с отсроченным высвобождением, полученной в примере 1, сравнивали с профилем растворения для целых и половин таблеток с энтеросолюбильным покрытием (ЕС) (Avicenna Lab, заявка на патент Ирана № 90-07-27-71996).

Таблетка ЕС (Avicenna Lab) используемая для сравнения, включала ядро таблетки из 500 мг деферипрона, 290 мг микрокристаллической целлюлозы, 1 мг коллоидного диоксида кремния, и 9 мг стеарата магния (800 мг общей массы ядра). Таблетка ЕС (Avicenna Lab) также включала покрытие из 34,68 мг сополимера метакриловой кислоты, 15,56 мг талька, 3,61 мг ПЭГ 6000, 4,38 мг диоксида титана, 4,93 мг гипромеллозы, 6 см Poaz, и 0,82 мг бикарбоната натрия (общая масса покрытия 63,98 мг). Масса покрытия составляет приблизительно 7,4% от общей массы таблетки ЕС.

Тестирование растворения проводили в аппарате USP Apparatus II при 75 об/мин, используя 900 мл 0,1 н. HCl в течение 180 мин. Образцы собирали с 5-минутными интервалами для характеристики профиля растворения таблеток.

В целом, целые и половины таблетки деферипрона с отсроченным высвобождением из примера 1 имели растворение ниже 20% через 60, 90, 120, 150 и 180 мин в 0,1 н. HCl (что представляет собой pH желудка). Не наблюдалось растворение в 0,1 н. HCl для целой таблетки ЕС (Avicenna Lab), но быстрое и полное растворение наблюдалось в забуференных растворах: 95% растворялось через 30 мин в растворе с pH 4,5; 94% растворялось через 30 мин в растворе с pH 6,0; и 88% растворялось через 30 мин в растворе с pH 6,8. Однако половины таблеток ЕС (Avicenna Lab) быстро растворялись, таким образом теряя свои свойства энтеросолюбильного покрытия.

Таким образом, препарат с отсроченным высвобождением из примера 1 продемонстрировал преимущество перед другими таблетками деферипрона с энтеросолюбильным покрытием. В частности, таблетка с отсроченным высвобождением 1000 мг из примера 1 демонстрирует отсроченное высвобождение в среде, представляющей pH желудочной кислоты, но имеет признаки, превосходящие те, которые обеспечиваются энтеросолюбильным покрытием. В частности, новая таблетка с отсроченным высвобождением по изобретению обеспечивает одинаковую скорость растворения для половин и целых таблеток, независимо от pH растворяющей среды. Т.е. таблетка с отсроченным высвобождением охватывает определенные свойства таблетки с энтеросолюбильным покрытием без ее недостатков, так что таблетки можно разделить пополам для обеспечения корректировки дозировки для введения половин таблеток.

Примеры 4 и 5. 24-часовые исследования биоэквивалентности.

Примеры 4 и 5 относятся к исследованиям биоэквивалентности у субъектов-людей с использованием 1000 мг таблеток с отсроченным высвобождением деферипрона в примере 1 и таблеток Ferriprox® IR.

Первое исследование (пример 4) было исследованием однократной дозы, которое показало задержку в абсорбции таблеток DR, но не увеличение конечного периода полувыведения, а также то, что половины таблеток имели одинаковую скорость и степень абсорбции как целые таблетки независимо от того, были ли они введены с пищей.

Второе исследование (пример 5) было исследованием многократных доз эквивалентных суточных доз таблеток DR и IR. Это исследование показало, что в равновесном состоянии таблетки DR были биоэквивалентны в равновесном состоянии таблеткам IR.

Пример 4. Фармакокинетическое исследование однократной дозы таблеток с отсроченным высвобождением деферипрона натощак и после приема пищи в сравнении с таблетками с немедленным высвобождением Ferriprox® после приема пищи у здоровых добровольцев.

Это было рандомизированное, однократное, открытое, 4-периодное перекрестное исследование с 4 последовательностями на здоровых добровольцах мужского и женского пола. Субъекты были рандомизированы для получения однократных доз следующих методов лечения в различных последовательностях с 7-дневным периодом отмывки между введениями препарата:

одна целая таблетка 1000 мг деферипрона DR в условиях натощак (n=23);

одна целая таблетка 1000 мг деферипрона DR в условиях после приема пищи (n=21);

две половины таблетки (всего 1000 мг) деферипрона DR в условиях после приема пищи (n=26); и

две таблетки по 500 мг препарата Ferriprox® IR в условиях после приема пищи (n=24).

Цели исследования состояли в том, чтобы оценить влияние пищи на профиль PK однократной дозы DR деферипрона, сравнить профиль PK половины таблетки с профилем целой таблетки, сравнить профиль PK деферипрона DR с профилем Ferriprox® IR, а также оценить безопасность и переносимость однократной дозы деферипрона DR.

Основные параметры PK этого исследования показаны в табл. 2, а относительная биодоступность

показана в табл. 3. В условиях после приема пищи время ( $T_{max}$ ) для достижения максимальной концентрации в сыворотке ( $C_{max}$ ) деферипрона было больше с составом DR (3,00 ч) по сравнению с составом IR (1,33 ч).  $C_{max}$  для состава DR составляла приблизительно 65% от этого значения для состава IR. Уровни лекарственного средства в сыворотке после абсорбции снижались с одинаковой скоростью, а период полувыведения составлял приблизительно 1,8 ч для обоих составов. Кроме того, не было значительного различия в степени воздействия (AUC) лекарственного средства между двумя составами.

Когда таблетку DR вводили в виде половины таблетки, ни  $C_{max}$ , ни AUC значительно не отличались от значений для целой таблетки. Что касается влияния пищи, то биодоступность состава DR была одинаковой независимо от того, вводили его натощак или после приема пищи. Поскольку одна и та же общая доза была дана для таблеток DR и IR, ожидалось, что  $C_{max}$  будет выше для таблеток IR. Однако, эти результаты показали, что для достижения того же  $C_{max}$ , что и для IR таблетки, может быть дано на 50% больше деферипрона в таблетке DR.

Для каждого субъекта фармакокинетического исследования рассчитывали отношение  $AUC_{0-inf}$  к  $C_{max}$  (табл. 4). Полученное отношение было преобразовано путем определения натурального логарифма отношения. Было рассчитано среднее значение логарифмически преобразованных отношений между субъектами в исследовании, и затем среднее значение логарифма было обратно преобразовано в нормальную шкалу путем определения антилогарифма среднего значения.

Таблица 2

## Сводные показатели фармакокинетических параметров

Параметр (единицы)	Деферипрон DR, натощак	Деферипрон DR, после еды	Деферипрон DR, половины таблеток, после еды	Деферипрон IR, после еды
$C_{max}$ (мкг/мл) среднее (диапазон)	6.133 (2.670-13.232)	6.089 (2.908-9.514)	6.620 (3.236-12.419)	9.621 (3.731-19.125)
Стандартное отклонение (SD)	2.246	1.954	2.326	3.860
$T_{max}$ (часов) среднее медиана (диапазон)	2.286 2.33 (1.33-4.00)	3.673 3.00 (2.00-8.00)	3.273 2.67 (1.33-6.03)	1.886 1.33 (0.50-8.00)
AUC (мкг · ч/мл)	27.48 (29.2)	27.63 (25.6)	28.52 (25.9)	29.64 (27.4)
AUCI (мкг · ч/мл)	27.86 (29.2)	28.41 (25.6)	29.05 (26.2)	30.26 (27.6)
$T_{1/2}$ (часов)	1.83 (11.7)	1.80 (16.5)	1.77 (13.7)	1.79 (14.8)

Таблица 3

## Относительная биодоступность таблеток с отсроченным высвобождением деферипрона

Параметр (единицы)	Отношение (90% CI)		
	Деферипрон DR, после еды vs. натощак	Деферипрон DR, после еды целая vs. половина	Деферипрон DR vs. IR, после еды
$C_{max}$ (мкг/мл)	98.7 (86.6 – 112.4)	89.0 (78.5 – 100.9)	65.5 (57.6 – 74.5)
AUC (мкг · ч/мл)	99.0 (95.2 – 102.9)	96.7 (93.2 – 100.4)	92.4 (88.9 – 96.0)
AUCI (мкг · ч/мл)	100.0 (96.3 – 103.8)	97.5 (94.1 – 101.1)	93.1 (89.7 – 96.7)

Таблица 4

 $AUCI/C_{max}$ 

Отношение	DR 1000 мг таблетка-натощак	DR 1000 мг таблетка - после еды	DR 1000 мг пол таблетки-после еды	IR 500 мг таблетка - после еды
$AUCI/C_{max}$ (ч) (диапазон)	4.735 (2.858 - 6.596)	4.763 (3.225- 8.506)	4.423 (3.174- 6.529)	3.225 (2.073- 4.497)

Пример 5. Сравнительная биодоступность в равновесном состоянии исследования таблеток с отсроченным высвобождением (DR) деферипрона vs. таблеток с немедленным высвобождением (IR) в равновесном состоянии у здоровых добровольцев.

Двухпериодное перекрестное исследование было проведено для оценки сравнительной биодоступности 1000 мг таблеток DR деферипрона (как показано в примере 1) и таблеток IR деферипрона (Fergiprox®) в равновесном состоянии у 35 здоровых добровольцев. Субъектов рандомизировали для получения следующих двух лечений, разделенных 5 днями отмывки.

Лечение А: деферипрон DR, 1500 мг (одна и половина таблеток 1000 мг) каждые 12 ч (2 раза в день (BID)) (всего 3000 мг/день) в течение 3 дней, вводится после приема пищи; и

лечение В: Fergiprox® IR, 1000 мг (две таблетки по 500 мг) каждые 8 ч (три раза в день (TID)) (всего 3000 мг/день) в течение 3 дней, вводится после приема пищи.

После соответствующего скрининга и базового тестирования субъектам вводили деферипрон BID или TID в зависимости от обстоятельств в дни 1-3. После периода отмывки они вернулись на место вечером 8-го дня и получили другое лечение в течение 9-11 дней и уехали утром 12-го дня.

Для каждого периода пробы крови для фармакокинетической (ПК) оценки отбирались до первой дозы дня в первые два дня дозирования (дни 1-2 и 9-10), а затем в определенные моменты времени после



введения дозы в течение 24 ч в третий день (день 3 и день 11).

Сравнения РК между деферипроном DR и IR Ferriprox® проводили в равновесном состоянии (т.е. с использованием данных для интервала 0-24 ч на третий день для каждого лечения).

Статистический анализ для  $AUC_{0-24h-ss}$ ,  $C_{max-ss}$ ,  $C_{min-ss}$ ,  $C_{24-ss}$ ,  $T_{max-ss}$  основан на модели дисперсионного анализа. Двусторонний 90% доверительный интервал разницы между лечениями рассчитывали для каждого параметра. Данные  $AUC_{0-24h-ss}$ ,  $C_{max-ss}$ ,  $C_{min-ss}$  и  $C_{24-ss}$  были логарифмически преобразованы до дисперсионного анализа.

Критерии для биоэквивалентности в равновесном состоянии были установлены по 90% доверительному интервалу для  $AUC_{0-24h-ss}$  и  $C_{max-ss}$ , который должен быть в пределах 80-125%.

Сводные показатели результатов исследования для таблеток DR деферипрона BID и IR таблеток TID у субъектов в равновесном состоянии показаны в табл. 5 и 6 и на фиг. 4.

Таблица 5  
Результаты РК для деферипрона таблеток DR BID и IR таблеток TID у субъектов в равновесном состоянии

Параметр (единицы)	Лечение А (Деферипрон DR) <sup>a</sup> (n=35)	Лечение В (Деферипрон IR) <sup>b</sup> (n=35)
	Среднее (С.V.%)	Среднее (С.V.%)
$C_{max,ss}$ (мкг/мл)	9.587 (21.1)	10.798 (27.9)
$T_{max,ss}$ (часов) <sup>c</sup>	3.67 (1.50-17.00)	9.00 (0.50-18.00)
$AUC_{(0-24h)ss}$ (мкг·ч/мл)	83.634 (22.4)	83.364 (23.3)

<sup>a</sup> Одна и половина таблеток 1000 мг, два раза в день (каждые 12 ч), всего 3000 мг/день, в течение 3 последовательных дней.

<sup>b</sup> Две таблетки по 500 мг, три раза в день (каждые 8 ч), всего 3000 мг/день, в течение 3 последовательных дней.

<sup>c</sup> Представлена медиана (диапазон).

$T_{max}$  рассчитывали из 1-й дозы дня.

Таблица 6  
Сравнение результатов биоэквивалентности в равновесном состоянии деферипрона DR таблеток BID и IR таблеток TID

Параметр (единицы)	Отношение	90% доверительный предел (%)	
		Нижний	Верхний
$C_{max,ss}$ (мкг/мл)	88.74	83.00	94.89
$AUC_{(0-24h)ss}$ (мкг·ч/мл)	99.31	97.03	101.63

Результаты показывают, что в течение 24-часового периода таблетки DR при приеме два раза в день, могли достигать тех же максимальных пиковых концентраций ( $C_{max}$ ), что и таблетки IR при приеме три раза в день, и что общее количество поглощенного (AUC) было по существу одинаковым для обоих препаратов в течение 24-часового периода, когда общая суточная доза была одинаковой.

Пример 6. Биодоступность 600 мг таблеток деферипрона с отсроченным высвобождением (DR) по сравнению с пероральным раствором у здоровых добровольцев.

В этом исследовании здоровые субъекты были рандомизированы для получения следующих четырех лечений в разных порядках, с 7-дневным периодом отмывки между лечениями.

Лечение А: деферипрон DR, 1200 мг (две таблетки по 600 мг) разовая доза в условиях после приема пищи (n=18);

лечение В: деферипрон DR, 1200 мг (две таблетки по 600 мг) разовая доза в условиях натощак (n=17);

лечение С: деферипрон DR, 1200 мг (четыре полу-таблетки) разовая доза в условиях после приема пищи (n=18); и

лечение D: пероральный раствор (Ferriprox®, 1200 мг (100 мг/мл) разовая доза в условиях натощак (n=17).

Образцы крови собирали до введения дозы и в течение 24 ч после введения дозы. Параметры РК ( $C_{max}$  и  $T_{max}$ ) показаны в табл. 7. Отношение AUC1 к  $C_{max}$  показано в табл. 8. Эти результаты показывают, что  $C_{max}$  для 600 мг таблеток DR приблизительно равна половине  $C_{max}$  перорального раствора, а  $AUC1/C_{max}$  для 600 мг таблеток DR примерно в два раза превышает отношение для перорального раствора.

Таблица 7

Параметр (единицы)	$C_{\max}$ (мкг/мл) и $T_{\max}$ (ч)			
	Лечение А (DR 600 мг таблетки-после еды)	Лечение В (DR 600 мг таблетки-натощак)	Лечение С (DR 600 мг пол таблетки- после еды)	Лечение D (Перор. раствор – натощак)
$C_{\max}$ (мкг/мл) среднее (диапазон)	8.047 (4.300-13.558)	8.214 (5.880-13.690)	7.429 (4.551-12.321)	16.712 (8.613-24.059)
<b>SD</b>	2.845	2.181	2.004	4.540
$T_{\max}$ (ч) Среднее (диапазон); медиана)	3.926 (1.333- 8.000; 4.000)	2.051 (1.333- 3.500; 2.000)	3.494 (1.333- 8.000; 3.108)	0.522 (0.250- 1.000; 0.500)

Таблица 8

Отношение	$AUCI/C_{\max}$			
	Лечение А (DR 600 мг таблетки-после еды)	Лечение В (DR 600 мг таблетки – натощак)	Лечение С (DR 600 мг пол таблетки- после еды)	Лечение D (Перор. раствор– натощак)
$AUCI/C_{\max}$ (ч) Среднее (диапазон)	4.758 (3.265- 6.765)	4.393 (3.511- 5.884)	5.004 (3.567-7.589)	2.490 (1.633- 3.277)

Пример 7. Получение таблеток с отсроченным высвобождением с энтеросолюбильным покрытием.

Таблица 9

600 мг таблетки деферипрона с отсроченным высвобождением

Компонент	Функция	Количество (600 мг)	
		мг	%
Деферипрон	Активное вещество	600	87,7
Гипромеллоза ацетат сукцинат (NF) AS-LF	Контролирующий высвобождение полимер	29,5	4,31
Оксид магния	средство, регулирующее pH	24,5	3,58
коллоидный диоксид кремния (часть 1)	Глидант	1	0,1462
Подитог		655	95,7
После уплотнения			
Стеарат магния	смазывающее вещество	4	0,585
коллоидный диоксид кремния (часть 2)	Глидант	1	0,1462
Всего		660	96,5
Покрытие			
Триэтилцитрат NF	Пластификатор	1,032	0,1509
Сахароза NF (очень мелкий)	Покрывающий агент	3,09	0,452
Тальк USP 500 меш	препятствующий прилипанию агент	2,09	0,306

* Дисперсия сополимера метакриловой кислоты NF	Контролирующий высвобождение полимер	30,96	4,53
Диоксид титана USP	опалесцирующий компонент	8,5	1,243
** очищенная вода		154,3	22,6
Всего таблетка, покрытая оболочкой		684	100

\* Содержит 30% твердых веществ.

\*\* Испаряется в процессе нанесения покрытия.

Для получения ядра таблетки смешивали вместе деферипрон, гипромеллоза ацетат сукцинат (NF) AS-LF, легкий оксид магния USP/EP и коллоидный диоксид кремния (часть 1), смесь уплотняли и измельчали в гранулы. Стеарат магния и коллоидный диоксид кремния (часть 2) добавляли к гранулам и смешивали с гранулами. Полученную смесь прессовали в ядра таблеток. Таблетки затем покрывали оболочкой.

В дополнение к различным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, настоящее изобретение включает следующие варианты осуществления, пронумерованные от E1 до E132. Этот список вариантов осуществления представлен в виде примерного списка, и заявка не ограничивается этими вариантами осуществления.

E1. Таблетка с отсроченным высвобождением, содержащая деферипрон для перорального введения субъекту-человеку, где введение таблетки с отсроченным высвобождением два раза в день является биоэквивалентным в равновесном состоянии к той же суточной дозе таблетки с немедленным высвобождением, содержащей деферипрон, вводимой три раза в день.

E2. Таблетка в соответствии с E1, где таблетка представляет собой целую таблетку, которая имеет риск для облегчения разлома на половины таблетки.

E3. Таблетка в соответствии с E2, где половины таблеток биоэквивалентны целой таблетке или в состоянии натощак, или после приема пищи.

E4. Таблетка в соответствии с E3, где половины таблетки биоэквивалентны целой таблетке как в состоянии натощак, так и после приема пищи.

E5. Таблетка в соответствии с любым из E1-E4, где таблетка состоит из  
(a) ядра, содержащего деферипрон в терапевтически эффективном количестве; и  
(b) энтеросолюбильного покрытия.

E6. Таблетка в соответствии с E5, где ядро дополнительно содержит энтеросолюбильный полимер.

E7. Таблетка в соответствии с E6, где энтеросолюбильный полимер в ядре выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) ацетата сукцината, HPMC фталата, поливинилацетата фталата, сополимеров метакриловой кислоты, их производного и их комбинации.

E8. Таблетка в соответствии с E7, где энтеросолюбильный полимер присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 20% по массе ядра.

E9. Таблетка в соответствии с любым из E1-E8, где при введении таблетки субъекту-человеку однократная доза таблетки обеспечивает среднее отношение  $AUC_{\infty}/C_{\max}$  от 3,5 до 6,0 ч натощак.

E10. Таблетка в соответствии с любым из E1-E8, где при введении таблетки субъекту-человеку однократная доза таблетки обеспечивает среднее отношение  $AUC_{\infty}/C_{\max}$  от 3,5 до 6,0 ч после приема пищи.

E11. Таблетка в соответствии с E9 или E10, где таблетка содержит 1000 мг деферипрона.

E12. Таблетка в соответствии с E9 или E10, где таблетка содержит 600 мг деферипрона.

E13. Таблетка в соответствии с E11, где при введении таблетки субъекту-человеку среднее значение  $C_{\max}$  составляет от 2,670 до 13,232 мкг/мл.

E14. Таблетка в соответствии с E11, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{\max}$  составляет от 1,33 до 4,00 ч.

E15. Таблетка в соответствии с E11, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{\max}$  составляет от 2,00 до 8,00 ч.

E16. Таблетка в соответствии с E11, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{\max}$  составляет от 1,33 до 6,03 ч.

E17. Таблетка в соответствии с E11, где при введении таблетки субъекту-человеку отношение  $AUC/C_{\max}$  составляет от 2,858 до 6,596 ч.

E18. Таблетка в соответствии с E11, где при введении таблетки субъекту-человеку отношение  $AUC/C_{\max}$  составляет от 3,225 до 8,506 ч.

E19. Таблетка для перорального введения активного фармацевтического ингредиента субъекту-

человеку, где таблетка содержит

(а) ядро, содержащее активный фармацевтический ингредиент в терапевтически эффективном количестве и энтросолюбильный полимер; и

(б) энтросолюбильное покрытие, где таблетка имеет риск таким образом, что ее можно вводить в виде целой таблетки или половины таблетки, и где, если таблетку вводят в виде одной или нескольких половин таблеток, половины таблеток биоэквивалентны целым таблеткам натощак или после приема пищи.

E20. Таблетка в соответствии с E19, где энтросолюбильный полимер в ядре выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината (HPMCAS), НРМС фталата, поливинилацетата фталата, сополимеров метакриловой кислоты, их производного и их комбинации.

E21. Таблетка в соответствии с E20, где энтросолюбильный полимер присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 20% по массе ядра.

E22. Таблетка в соответствии с любым из E19-E21, где активный фармацевтический ингредиент представляет собой деферипрон.

E23. Таблетка в соответствии с любым из E19-E22, где введение таблетки два раза в день является биоэквивалентным в равновесном состоянии к той же суточной дозе таблетки с немедленным высвобождением (Ferriprox®), содержащей деферипрон, вводимой три раза в день.

E24. Таблетка в соответствии с любым из E19-E23, где при введении таблетки субъекту-человеку однократная доза таблетки обеспечивает среднее отношение  $AUC_{\infty}/C_{\max}$  от 3,5 до 6,0 ч натощак.

E25. Таблетка в соответствии с любым из E19-E23, где при введении таблетки субъекту-человеку однократная доза таблетки обеспечивает среднее отношение  $AUC_{\infty}/C_{\max}$  от 3,5 до 6,0 ч после приема пищи.

E26. Таблетка в соответствии с E24 или E25, где таблетка содержит 1000 мг деферипрона.

E27. Таблетка в соответствии с E24 или E25, где таблетка содержит 600 мг деферипрона.

E28. Таблетка в соответствии с E26, где при введении таблетки субъекту-человеку среднее значение  $C_{\max}$  составляет от 2,670 до 13,232 мкг/мл.

E29. Таблетка в соответствии с E26, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{\max}$  составляет от 1,33 до 4,00 ч.

E30. Таблетка в соответствии с E26, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{\max}$  составляет от 2,00 до 8,00 ч.

E31. Таблетка в соответствии с E26, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{\max}$  составляет от 1,33 до 6,03 ч.

E32. Таблетка в соответствии с E26, где при введении таблетки субъекту-человеку отношение  $AUCI/C_{\max}$  составляет от 2,858 до 6,596 ч.

E33. Таблетка в соответствии с E26, где при введении таблетки субъекту-человеку отношение  $AUCI/C_{\max}$  составляет от 3,225 до 8,506 ч.

E34. Таблетка для перорального введения активного фармацевтического ингредиента, содержащая

(а) ядро, содержащее активный фармацевтический ингредиент в терапевтически эффективном количестве и энтросолюбильный полимер; и

(б) энтросолюбильное покрытие, причем таблетка представляет собой целую таблетку, которая имеет риск для облегчения разлома таблетки на половины таблеток, где как целая, так и половины таблетки имеют профиль растворимости с отсроченным высвобождением.

E35. Таблетка в соответствии с E34, где половины таблеток биоэквивалентны целым таблеткам в состоянии натощак или после приема пищи.

E36. Таблетка в соответствии с E35, где энтросолюбильный полимер в ядре выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината (HPMCAS), НРМС фталата, поливинилацетата фталата, сополимеров метакриловой кислоты, их производного и их комбинации.

E37. Таблетка в соответствии с E36, где энтросолюбильный полимер присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 20% по массе ядра.

E38. Таблетка в соответствии с любым из E34-E37, где активный фармацевтический ингредиент представляет собой деферипрон.

E39. Таблетка в соответствии с любым из E34-E38 где как целая, так и половина таблеток демонстрируют растворение ниже 20% через 60 мин в 0,1 н. HCl.

E40. Таблетка в соответствии с любым из E34-E39, где при введении таблетки субъекту-человеку однократная доза таблетки обеспечивает среднее отношение  $AUC_{\infty}/C_{\max}$  от 3,5 до 6,0 ч натощак.

E41. Таблетка в соответствии с любым из E34-E39, где при введении таблетки субъекту-человеку однократная доза таблетки обеспечивает среднее отношение  $AUC_{\infty}/C_{\max}$  от 3,5 до 6,0 ч после приема пищи.

E42. Таблетка в соответствии с E40 или E41, где таблетка содержит 1000 мг деферипрона.

E43. Таблетка в соответствии с E40 или E41, где таблетка содержит 600 мг деферипрона.

E44. Таблетка в соответствии с E42, где при введении таблетки субъекту-человеку среднее значение

$C_{\max}$  составляет от 2,670 до 13,232 мкг/мл.

E45. Таблетка в соответствии с E42, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{\max}$  составляет от 1,33 до 4,00 ч.

E46. Таблетка в соответствии с E42, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{\max}$  составляет от 2,00 до 8,00 ч.

E47. Таблетка в соответствии с E42, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{\max}$  составляет от 1,33 до 6,03 ч.

E48. Таблетка в соответствии с E42, где при введении таблетки субъекту-человеку отношение  $AUC/C_{\max}$  составляет от 2,858 до 6,596 ч.

E49. Таблетка в соответствии с E42, где при введении таблетки субъекту-человеку отношение  $AUC/C_{\max}$  составляет от 3,225 до 8,506 ч.

E50. Таблетка для перорального введения, содержащая

(а) ядро, содержащее деферипрон в терапевтически эффективном количестве и энтеросолюбильный полимер; и

(б) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, где таблетка подходит для введения два раза в день.

E51. Таблетка в соответствии с E50, которая имеет риск для облегчения разлома таблетки на половины таблетки.

E52. Таблетка в соответствии с E51, которую можно вводить в виде одной или нескольких целых таблеток, одной или нескольких половин таблеток или их комбинации.

E53. Таблетка в соответствии с любым из E50-E52, где энтеросолюбильный полимер в ядре выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината (HPMCAS), НРМС фталата, поливинилацетата фталата, сополимеров метакриловой кислоты, их производного и их комбинации.

E54. Таблетка в соответствии с E53, где энтеросолюбильный полимер присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 20% по массе ядра.

E55. Таблетка в соответствии с любым из E50-E54, где энтеросолюбильный полимер в энтеросолюбильном покрытии выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината (HPMCAS), НРМС фталата, поливинилацетата фталата, сополимеров метакриловой кислоты, их производного и их комбинации.

E56. Таблетка в соответствии с любым из E50-E55, где ядро дополнительно содержит основной эксципиент и глидант.

E57. Таблетка в соответствии с E56, где основной эксципиент выбран из группы, состоящей из меглюмина, оксидов металлов, гидроксидов металлов, основных солей слабых кислот и их комбинации.

E58. Таблетка в соответствии с E56 или E57, где глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

E59. Таблетка в соответствии с любым из E56-E58, дополнительно содержащая смазывающее вещество.

E60. Таблетка в соответствии с E59, где смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, талька и их комбинации.

E61. Таблетка в соответствии с любым из E54-E60, где энтеросолюбильное покрытие дополнительно содержит пластификатор и препятствующий прилипанию агент.

E62. Таблетка в соответствии с E61, где пластификатор выбран из группы, состоящей из сложного эфира лимонной кислоты, диэтилфталата, полиэтиленгликоля, глицерина, ацетилованных глицеридов, ацетилованных сложных эфиров лимонной кислоты, дибутилсебагината, касторового масла и их комбинации.

E63. Таблетка в соответствии с E61 или E62, где таблетка дополнительно содержит разбавитель, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы, фруктозы, маннита и их комбинации.

E64. Таблетка в соответствии с E61 или E62, где препятствующий прилипанию агент представляет собой тальк.

E65. Таблетка в соответствии с любым из E50-E64, где при введении таблетки субъекту-человеку однократная доза таблетки обеспечивает среднее отношение  $AUC_{\infty}/C_{\max}$  от 3,5 до 6,0 ч натошак.

E66. Таблетка в соответствии с любым из E50-E64, где при введении таблетки субъекту-человеку однократная доза таблетки обеспечивает среднее отношение  $AUC_{\infty}/C_{\max}$  от 3,5 до 6,0 ч после приема пищи.

E67. Таблетка в соответствии с E65 или E66, где таблетка содержит 1000 мг деферипрона.

E68. Таблетка в соответствии с E65 или E66, где таблетка содержит 600 мг деферипрона.

E69. Таблетка в соответствии с E67, где при введении таблетки субъекту-человеку среднее значение  $C_{\max}$  составляет от 2,670 до 13,232 мкг/мл.

E70. Таблетка в соответствии с E67, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{\max}$  составляет от 1,33 до 4,00 ч.

E71. Таблетка в соответствии с E67, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{max}$  составляет от 2,00 до 8,00 ч.

E72. Таблетка в соответствии с E67, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{max}$  составляет от 1,33 до 6,03 ч.

E73. Таблетка в соответствии с E67, где при введении таблетки субъекту-человеку отношение  $AUC/C_{max}$  составляет от 2,858 до 6,596 ч.

E74. Таблетка в соответствии с E67, где при введении таблетки субъекту-человеку отношение  $AUC/C_{max}$  составляет от 3,225 до 8,506 ч.

E75. Таблетка, содержащая деферипрон для перорального введения два раза в день, где однократное введение таблетки обеспечивает среднее отношение  $AUC_{\infty}/C_{max}$  от 3,5 до 6,0 ч как натощак, так и после приема пищи, когда таблетку вводят в виде целой таблетки и когда вводят субъекту-человеку в виде половины таблетки.

E76. Таблетка в соответствии с E75, где среднее отношение  $AUC_{\infty}/C_{max}$  составляет от приблизительно 4,0 ч до приблизительно 5,5 ч.

E77. Таблетка в соответствии с E75 или E76, где активный фармацевтический ингредиент или деферипрон находятся в количестве от приблизительно 100 мг до приблизительно 1500 мг на таблетку.

E78. Таблетка в соответствии с любым из E75-E77, где общая суточная доза активного фармацевтического ингредиента или деферипрона составляет приблизительно 100 мг/день, приблизительно 200 мг/день, приблизительно 300 мг/день, приблизительно 400 мг/день, приблизительно 500 мг/день, приблизительно 600 мг/день, приблизительно 700 мг/день, приблизительно 800 мг/день, приблизительно 900 мг/день, приблизительно 1000 мг/день, приблизительно 1200 мг/день, приблизительно 1500 мг/день, приблизительно 1800 мг/день, приблизительно 2000 мг/день, приблизительно 2100 мг/день, приблизительно 2400 мг/день, приблизительно 2500 мг/день, приблизительно 2700 мг/день, приблизительно 3000 мг/день, приблизительно 3300 мг/день, приблизительно 3500 мг/день, приблизительно 4000 мг/день, приблизительно 4500 мг/день, приблизительно 5000 мг/день, приблизительно 5500 мг/день, приблизительно 6000 мг/день, приблизительно 6500 мг/день, приблизительно 7000 мг/день, приблизительно 7500 мг/день, приблизительно 8000 мг/день, приблизительно 8500 мг/день, приблизительно 9000 мг/день, приблизительно 9500 мг/день или приблизительно 10000 мг/день.

E79. Таблетка в соответствии с любым из E74-E78, где активный фармацевтический ингредиент или деферипрон находится в количестве приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1400 мг или приблизительно 1500 мг на таблетку.

E80. Таблетка в соответствии с E79, которая содержит ядро, содержащее приблизительно 1000 мг или приблизительно 600 мг деферипрона, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг энтеросолюбильного полимера и от приблизительно 5 мг до приблизительно 100 мг основного эксципиента.

E81. Таблетка в соответствии с E80, дополнительно содержащая смазывающее вещество в количестве от приблизительно 7 мг до приблизительно 20 мг.

E82. Таблетка в соответствии с E80 или E81, которая содержит энтеросолюбильное покрытие, содержащее от приблизительно 7 мг до приблизительно 20 мг энтеросолюбильного полимера и от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5 мг пластификатора.

E83. Таблетка в соответствии с E79, которая содержит ядро, содержащее приблизительно 600 мг деферипрона, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг энтеросолюбильного полимера и от приблизительно 5 мг до приблизительно 100 мг основного эксципиента.

E84. Таблетка в соответствии с E83, дополнительно содержащая смазывающее вещество в количестве от приблизительно 2 мг до приблизительно 10 мг.

E85. Таблетка в соответствии с E83 или E84, которая содержит энтеросолюбильное покрытие, содержит от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг энтеросолюбильного полимера и от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5 мг пластификатора.

E86. Таблетка в соответствии с любым из E75-E85, где таблетка содержит 1000 мг деферипрона.

E87. Таблетка в соответствии с любым из E75-E85, где таблетка содержит 600 мг деферипрона.

E88. Таблетка в соответствии с E86, где при введении таблетки субъекту-человеку среднее значение  $C_{max}$  составляет от 2,670 до 13,232 мкг/мл.

E89. Таблетка в соответствии с E86, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{max}$  составляет от 1,33 до 4,00 ч.

E90. Таблетка в соответствии с E86, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{max}$  составляет от 2,00 до 8,00 ч.

E91. Таблетка в соответствии с E86, где при введении таблетки субъекту-человеку медиана  $T_{max}$  составляет от 1,33 до 6,03 ч.

E92. Таблетка в соответствии с E86, где при введении таблетки субъекту-человеку отношение

AUCI/C<sub>max</sub> составляет от 2,858 до 6,596 ч.

E93. Таблетка в соответствии с E86, где при введении таблетки субъекту-человеку отношение AUCI/C<sub>max</sub> составляет от 3,225 до 8,506 ч.

E94. Таблетка в соответствии с любым из E1-E93, которая имеет риск для облегчения разлома таблетки на половины таблетки и может вводиться человеку в виде одной или нескольких целых таблеток, одной или нескольких половин таблеток или любой их комбинации.

E95. Таблетка в соответствии с любым из E1-E94, где таблетка высвобождает менее чем около 80% деферипрона в течение 60 мин при измерении с помощью способа с использованием лопастной мешалки USP Apparatus Type II при 75 об/мин в 900 мл воды при 37±0,5°C.

E96. Таблетка в соответствии с E95, где приблизительно 100% деферипрона высвобождается в течение приблизительно 90 мин при измерении с помощью способа с использованием лопастной мешалки USP Apparatus Type II при 75 об/мин в 900 мл при pH 6,8 или 4,5.

E97. Таблетка в соответствии с E96, где приблизительно 50% деферипрона высвобождается в течение приблизительно 30 мин при измерении с помощью способа с использованием лопастной мешалки USP Apparatus Type II при 75 об/мин в 900 мл при pH 6,8 или 4,5.

E98. Способ лечения субъекта с перегрузкой железом, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, таблетки в соответствии с любым из E1-E97.

E99. Способ в соответствии с E98, где субъект страдает талассемией или миелодисплазией.

E100. Способ в соответствии с E98, где субъект страдает от трансфузионной перегрузки железом и предшествующая хелатная терапия которого является неадекватной.

E101. Способ в соответствии с E98, где субъект страдает от трансфузионной перегрузки железом и имеет MPT сердца T2\* 20 мс или менее.

E102. Способ лечения субъекта с нейродегенеративным заболеванием, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, таблетки в соответствии с любым из E1-E97.

E103. Способ в соответствии с E102, где субъект страдает болезнью Паркинсона, боковым амиотрофическим склерозом (ALS), болезнью Гентингтона, атаксией Фридрейха, пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерацией (PKAN) или нейродегенерацией с накоплением железа в мозге (NBIA).

E104. Способ в соответствии с любым из E98-E103, включающий режим дозирования один раз в день или два раза в день (BID).

E105. Способ в соответствии с любым из E98-E104, где таблетку вводят субъекту в виде одной или нескольких целых таблеток, одной или нескольких половин таблеток или их комбинации.

E106. Способ в соответствии с любым из E98-E105, где таблетку вводят субъекту натощак или после приема пищи.

E107. Способ в соответствии с любым из E98-E106, где деферипрон находится в количестве от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг на таблетку.

E108. Способ в соответствии с любым из E98-E107, где деферипрон находится в количестве приблизительно 400 мг на таблетку.

E109. Способ в соответствии с любым из E98-E108, где общая суточная доза деферипрона составляет от приблизительно 200 мг/день до приблизительно 2400 мг/день.

E110. Способ в соответствии с любым из E98-E109, где общая суточная доза деферипрона составляет от приблизительно 400 мг/день до приблизительно 1200 мг/день.

E111. Способ в соответствии с любым из E98-E110, где таблетку вводят один или два раза в день.

E112. Способ в соответствии с любым из E98-E111, где одну, две или три таблетки вводят один или два раза в день.

E113. Способ в соответствии с любым из E98-E112, где одну, две или три таблетки вводят один, два или три раза в день.

E113. Способ в соответствии с любым из E103-E112, где субъект страдает боковым амиотрофическим склерозом (ALS).

E114. Способ в соответствии с любым из E103-E113, где лечение уменьшает или замедляет прогрессирование инвалидности, связанной с ALS, у субъекта.

E115. Способ в соответствии с E113 или E114, дополнительно включающий введение рилузола субъекту.

E116. Способ лечения субъекта-человека с перегрузкой железом, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, 3000 мг/день деферипрона, при котором субъекту вводят деферипрон два раза в день.

E117. Способ в соответствии с E116, где субъект страдает талассемией или миелодисплазией.

E118. Способ в соответствии с E116 или E117, где 3000 мг/день деферипрона вводят в дозе 1500 мг два раза в день.

E119. Способ в соответствии с любым из E116-E118, где субъект демонстрирует C<sub>max</sub> 48,5-10,5 мкг/мл в равновесном состоянии.

E120. Способ в соответствии с любым из E116-E119, где субъект демонстрирует  $AUC_{(0-24)}$  75-95 мкг·ч/мл в равновесном состоянии.

E121. Способ в соответствии с любым из E98-E120, где субъекту вводят таблетку в соответствии с любым из E1-E97.

E122. Способ лечения субъекта-человека с перегрузкой железом, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, 1200 мг/день деферипрона, где субъекту вводят деферипрон два раза в день.

E123. Способ в соответствии с E122, где субъект страдает нейрогенным заболеванием.

E124. Способ в соответствии с E122 или E123, где 1200 мг/день деферипрона вводят в дозе 600 мг два раза в день.

E125. Способ в соответствии с любым из E122 или E124, где 1200 мг/день деферипрона вводят в дозе 1200 мг один раз в день.

E126. Способ в соответствии с любым из E122-E125, где субъект демонстрирует  $C_{max}$  от 4,00 до 13,558 мкг/мл после введения 600 мг деферипрона после приема пищи.

E127. Способ в соответствии с любым из E122-E126, где субъект демонстрирует  $C_{max}$  от 5,880 до 13,690 мкг/мл после введения 600 мг деферипрона натощак.

E128. Способ в соответствии с любым из E122-E127, где субъект демонстрирует  $T_{max}$  от 1,333 до 8,000 ч после введения 1200 мг деферипрона.

E129. Способ в соответствии с любым из E122-E128, где субъект демонстрирует  $AUCI/C_{max}$  от 3,265 до 6,765 ч после введения 1200 мг деферипрона.

E130. Способ в соответствии с любым из E122-E129, где субъект страдает от трансфузионной перегрузки железом и предшествующая хелатная терапия которого является неадекватной.

E131. Способ в соответствии с любым из E122-E129, где субъект страдает от трансфузионной перегрузки железом и имеет МРТ сердца  $T2^*$  20 мс меньше.

E132. Способ в соответствии с любым из E122-E131, где субъекту вводят таблетку в соответствии с любым из E1-E97.

E133. Таблетка для перорального введения, содержащая

(а) ядро, содержащее 1000 или 600 мг деферипрона, энтеросолюбильный полимер, средство, регулирующее pH, глидант и смазывающее вещество; и

(б) энтеросолюбильное покрытие, содержащее пластификатор, разбавитель, препятствующий прилипанию агент, и энтеросолюбильный полимер, где таблетка подходит для дозирования два раза в день, причем таблетка, представляющая собой целую таблетку, имеет риски для облегчения разлома таблетки на половины таблетки.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Таблетка для перорального введения, содержащая

(а) ядро, содержащее деферипрон в терапевтически эффективном количестве и энтеросолюбильный полимер; и

(б) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер,

где энтеросолюбильный полимер в ядре выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината (HPMCAS), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), поливинилацетата фталата, сополимеров метакриловой кислоты и их комбинации,

где энтеросолюбильный полимер в энтеросолюбильном покрытии выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината (HPMCAS), HPMC фталата, поливинилацетата фталата, сополимеров метакриловой кислоты и их комбинации,

где таблетка подходит для дозирования два раза в день,

где указанное ядро содержит 600 или 1000 мг деферипрона, и

где описанный энтеросолюбильный полимер составляет от 1 до 5% по массе ядра.

2. Таблетка по п. 1, где ядро дополнительно содержит основной эксципиент и глидант.

3. Таблетка по п. 2, где основной эксципиент выбран из группы, состоящей из меглюмина, оксидов металлов, гидроксидов металлов, основных солей слабых кислот и их комбинации.

4. Таблетка по п. 2 или 3, где глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

5. Таблетка по любому из пп. 2-4, дополнительно содержащая смазывающее вещество.

6. Таблетка по п. 5, где смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, талька и их комбинации.

7. Таблетка по любому из пп. 1-6, где энтеросолюбильное покрытие дополнительно содержит пластификатор и препятствующий прилипанию агент.

8. Таблетка по п. 7, где пластификатор выбран из группы, состоящей из сложного эфира лимонной кислоты, диэтилфталата, полиэтиленгликоля, глицерина, ацелированных глицеридов, ацелированных сложных эфиров лимонной кислоты, дибутилсебацата, касторового масла и их комбинации.

9. Таблетка по п. 7 или 8, где препятствующий прилипанию агент представляет собой тальк.



10. Таблетка по п.1, где указанное ядро содержит 600 или 1000 мг деферипрона, энтеросолюбильный полимер, агент, регулирующий pH, глидант и смазывающее вещество; и

упомянутое покрытие включает пластификатор, препятствующий прилипанию агент, энтеросолюбильный полимер и разбавитель.

11. Таблетка по п.10, где

указанное ядро содержит 600 или 1000 мг деферипрона, НРМСАС-LF, оксид магния, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния; и

указанное покрытие включает триэтилцитрат, тальк, дисперсию сополимера метакриловой кислоты и сахарозу.

12. Таблетка по любому из пп.1-11, где деферипрон присутствует в количестве, составляющем от 75 до 95% от общей массы ядра.

13. Таблетка по любому из пп.1-12 для лечения перегрузки железом у субъекта, где указанная таблетка вводится перорально.

14. Таблетка по п.13, где субъект с перегрузкой железом страдает заболеванием, выбранным из талассемии, миелодисплазии и серповидно-клеточной болезни.

15. Таблетка по п.13, где указанная перегрузка железом представляет собой трансфузионную перегрузку железом.

16. Таблетка по п.15, где предшествующая хелатирующая терапия указанного субъекта является недостаточной.

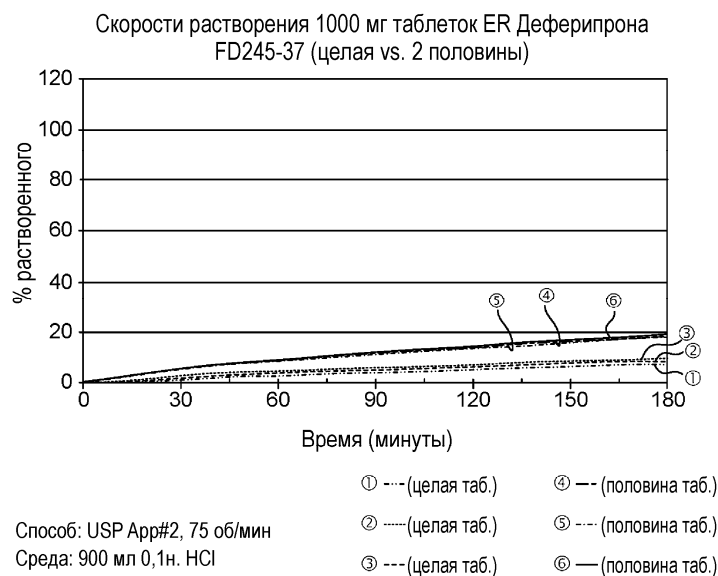
17. Таблетка по п.13, где субъект страдает от трансфузионной перегрузки железом и имеет МРТ сердца T2\*, равное 20 мс или менее.

18. Способ изготовления таблетки по любому из пп.1-12, включающий

(а) смешивание деферипрона и одного или нескольких наполнителей;

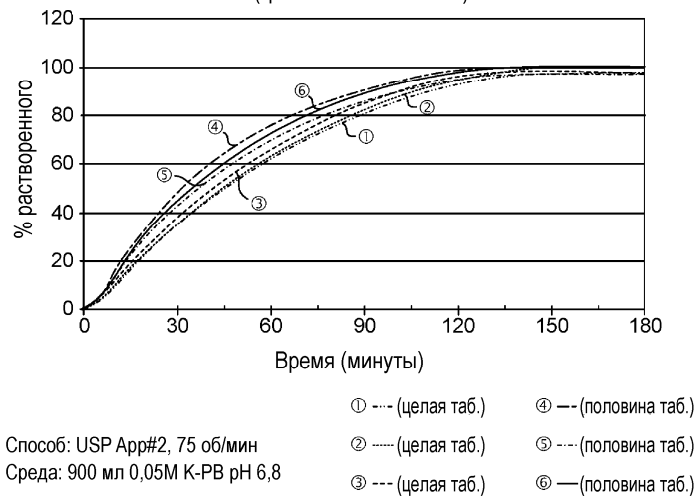
(b) прессование смеси (а) в ядро таблетки; и

(с) покрытие ядра таблетки суспензией или раствором энтеросолюбильного покрытия.



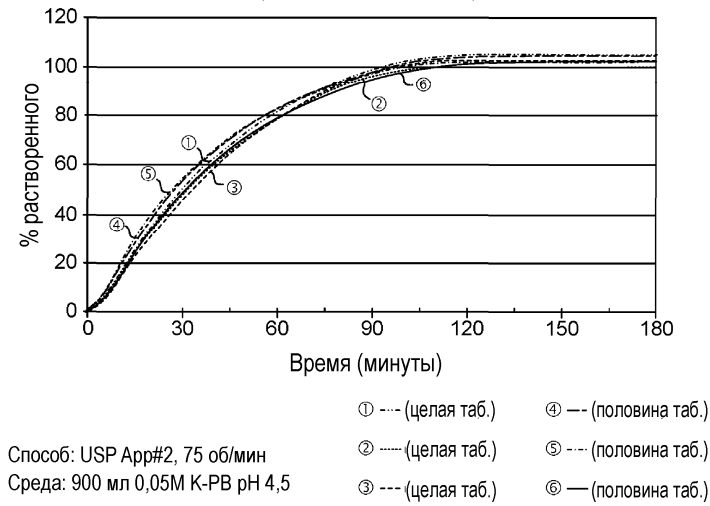
Фиг. 1

Скорости растворения 1000 мг таблеток ER Деферипрона  
(целая vs. 2 половины)

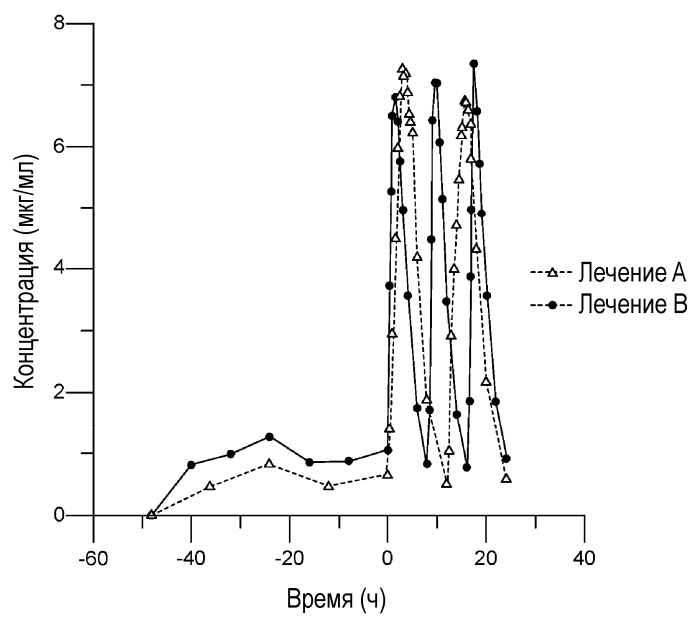


Фиг. 2

Скорости растворения 1000 мг таблеток ER Деферипрона  
(целая vs. 2 половины)



Фиг. 3



Фиг. 4

